

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock  
(ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. Fietkau)

**Strahlentherapie bei zerebraler Metastasierung solider Tumore -  
retrospektive Auswertung der Behandlung am Universitätsklinikum Rostock  
in den Jahren 1997 - 2003**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
**Kathleen Grüschow,**  
2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau, Erlangen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas G. Wendt, Jena

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Rostock

Einreichung: 08.04.2011

Verteidigung: 16.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung und Zielstellung</b>	<b>5</b>
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1. Patienten	7
2.1.1. Patientenzahl	7
2.1.2. Patientenalter und Geschlecht	7
2.1.3. Karnofsky-Index	8
2.1.4. Primärtumor	9
2.1.5. Intervall Primärtumor – Hirnmetastasierung und Vorthapien	10
2.1.6. Zahl der Hirnmetastasen und der extrazerebralen Manifestationen	11
2.1.7. Prognoseklassen	11
2.2. Therapie	16
2.2.1. Bestrahlung des Neurokraniums	16
2.2.2. Bestrahlung extrakraniell	16
2.2.3. Parallele systemische Therapien	17
2.3. Methodik und Statistik der Auswertung	18
2.4. Tabellarische Patientencharakteristik	19
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1. Überlebensrate des Gesamtkollektives	23
3.2. Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf die Überlebensrate	23
3.2.1. Alter und Geschlecht	23
3.2.2. Karnofsky-Index	25
3.2.3. Primärtumor	27
3.2.4. Intervall Primärtumor – Hirnmetastasierung und Vorthapien	30
3.2.5. Zahl der Hirnmetastasen und der extrazerebralen Manifestationen	36
3.2.6. Prognoseklassen	39
3.2.7. Therapie	42
3.3. Tabellarische univariate Analyse	48
3.4. Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse	51
<b>4. Diskussion</b>	<b>54</b>
4.1. Patienten- und Tumorcharakteristika	54
4.2. Therapie	54
4.3. Prognosefaktoren	69

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>6. Thesen</b>	<b>79</b>
<b>7. Quellenangaben</b>	<b>81</b>
<b>8. Verzeichnisse</b>	<b>92</b>
8.1. Abkürzungsverzeichnis	92
8.2. Abbildungsverzeichnis	94
8.3. Tabellenverzeichnis	96
<b>9. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>97</b>

## 1. Einleitung und Zielstellung

In der Onkologie werden die hämatologischen malignen Systemerkrankungen (Hämoblastosen) von den soliden Tumoren unterschieden. 10 – 20% der Patienten mit einer soliden Tumorerkrankung entwickeln im Krankheitsverlauf eine zerebrale Metastasierung [Barnholtz-Sloan et al 2004, Weller 2005]. Diese kann zunächst asymptomatisch sein und nur zufällig im Rahmen der primären Ausbreitungsdiagnostik auffallen. Die später geklagten Symptome sind meist Erbrechen, Übelkeit und Kopfschmerzen als Zeichen einer Hirndrucksteigerung, Wesensveränderungen, fokale neurologische Störungen oder zerebralorganische Anfälle. Zur Diagnostik wird in der Regel bei gegenwärtig besserer Verfügbarkeit zunächst die Computertomographie (CT) mit der Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels eingesetzt. Genauere Aussagen lassen sich allerdings mit der Magnetresonanztomographie mit Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels erzielen. Letztere Methode sollte sekundär bei unklarem oder verdächtigem CT-Befund, bei negativem CT-Befund trotz eindeutiger klinischer Symptomatik oder bei speziellen Fragestellungen eingesetzt werden, vor allem wenn es um die Abklärung einer singulären Hirnmetastase und die daraus folgenden Therapieoptionen geht. Bei klinischem oder bildmorphologischem Verdacht auf eine leptomeningeale Aussaat muss diese Verdachtsdiagnose durch den Nachweis von Tumorzellen im Liquor gesichert werden.

Die Primärtumorerkrankungen, die am häufigsten eine zerebrale Metastasierung im Krankheitsverlauf entwickeln, sind das Lungenkarzinom, das Mammakarzinom, urologische Tumoren, hier vorrangig das Hypernephrom, und Karzinome des Magendarmtraktes sowie das Maligne Melanom. Das sind Tumorentitäten, die in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Statistik der Krebsneuerkrankungen vordere Plätze einnehmen. So erkrankten 2004 bei den Patienten, bei denen erstmals eine Tumordiagnose gestellt wurde, 25,4% der Männer an einem Prostatakarzinom, 16,2% an einem Darmtumor, 14,3% an einem Lungenkarzinom, 9,3% an einem Harnblasenkarzinom und 4,8% beziehungsweise 4,7% an einem Magen- und Nierenkarzinom. Bei den Frauen stand mit 27,8% das Mammakarzinom an erster Stelle, gefolgt von Darmtumor (17,5%) und Lungenkarzinom (6,4%). Seit den neunziger Jahren steigt, im Gegensatz zu den Männern, die Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms bei Frauen. Die Ursache dafür ist vermutlich auf das veränderte Rauchverhalten der Frauen zurückzuführen. Die Inzidenz für das Mammakarzinom und Nierenkarzinom zeigt einen Trend der leichten Zunahme bei allerdings rückläufiger Mortalität. Das Maligne Melanom ist in den letzten 30 Jahren deutlich häufiger diagnostiziert worden. Allerdings ist die Sterblichkeit seit den siebziger Jahren unverändert. [Robert Koch-Institut 2008]

Die Prognose von Patienten mit zerebralen Metastasen ist schlecht. Ohne eine Therapie versterben die Patienten innerhalb von ein bis zwei Monaten. Nutzt man die antiödematöse Wirkung der Glukokortikoide, so kann die Überlebenszeit auf zwei bis drei Monate verlängert werden. Nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie mit Einzeldosen von 2,0 oder 3,0 Gray (Gy) in Kombination mit Steroiden werden im allgemeinen Überlebenszeiten von zwei bis vier, maximal sechs Monaten angegeben. Diese Behandlung lindert zwar schnell die neurologische Symptomatik, aber bis zu 50% der Patienten erleiden ein intrakranielles Rezidiv. Das stark selektionierte Patientenkollektiv mit einer alleinigen Hirnmetastasierung und maximal drei intrazerebralen Herden, das einer Operation beziehungsweise stereotaktischen Bestrahlung und gegebenenfalls anschließenden Ganzhirnbestrahlung zugeführt werden kann, erreicht Überlebenszeiten von bis zu zwölf Monaten [*Sturm und Mueller 1998*].

Die Hirnmetastasierung ist meist Zeichen einer generalisierten Erkrankung. Die systemische Progression stellt bei 50% der zerebral bestrahlten Patienten die Todesursache dar. Der Einsatz einer Chemotherapie bietet hier theoretisch einen Vorteil. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist ein chemosensibler Primärtumor. Da die meisten Patienten chemotherapeutisch vorbehandelt sind, ist die Auswahl eines möglichen Zytostatikums eingeschränkt. Die Patienten befinden sich zudem aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens meistens in einem schlechten Allgemeinzustand, so dass die verbleibenden Therapieoptionen eingeschränkt sind.

#### *Zielstellung:*

Anhand der Gesamtheit des Patientenkollektivs einer strahlentherapeutischen Einrichtung in einem definierten Zeitraum sollen die Therapieergebnisse für Patienten mit einer zerebralen Metastasierung ermittelt und mit der internationalen Literatur verglichen werden.

Eine Auswertung der allgemein bekannten Prognosefaktoren

- Alter
  - Performance-Status
  - Primärtumor
  - Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasierung
  - Zahl der Hirnmetastasen
  - Kontrolle der extrazerebralen Erkrankung und anderer Faktoren
- in Hinsicht auf das Therapieergebnis soll erfolgen.

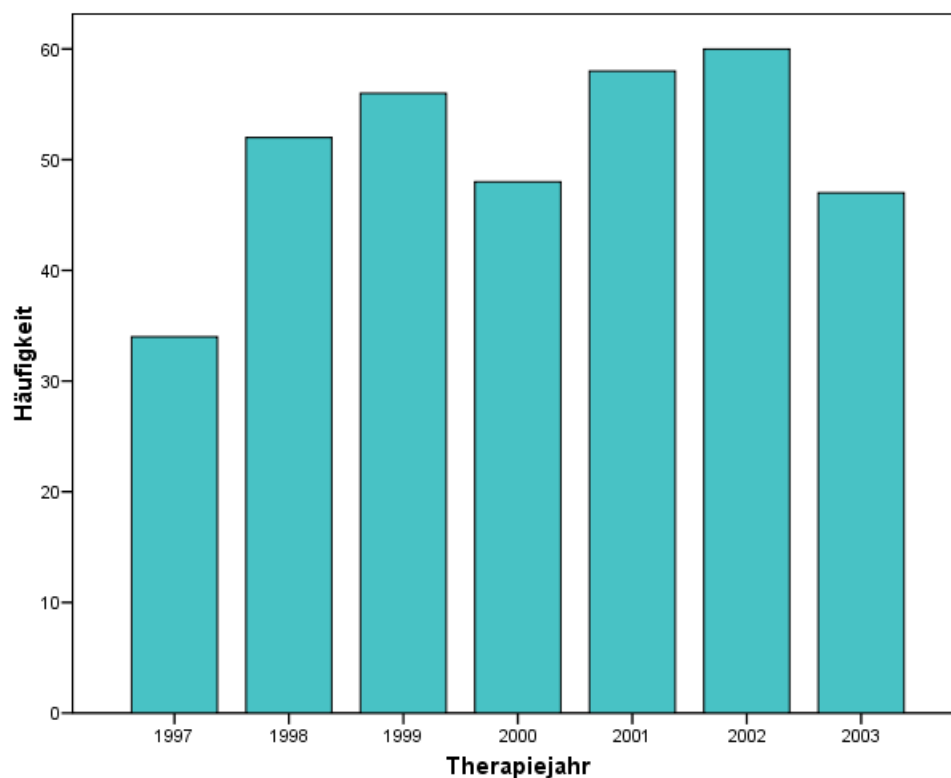
## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patienten

#### 2.1.1. Patientenzahl

Im Zeitraum vom 01. Januar 1997 bis 31. Dezember 2003 wurden 355 Patienten wegen ihrer zerebralen Metastasierung eines soliden Tumors in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt. Alle Patienten erhielten eine Bestrahlung des Ganzschädels. Die Zahl der behandelten Patienten pro Jahr war außer 1997 (34 Patienten) relativ konstant mit 47 bis 60 Patienten pro Jahr, im Mittel dann 53,5.

Patienten, die lediglich eine lokale Strahlentherapie einzelner Metastasen oder eine Ganzschädelbestrahlung wegen einer hämatologischen malignen Erkrankung erhielten, wurden in dieser Auswertung nicht erfasst.



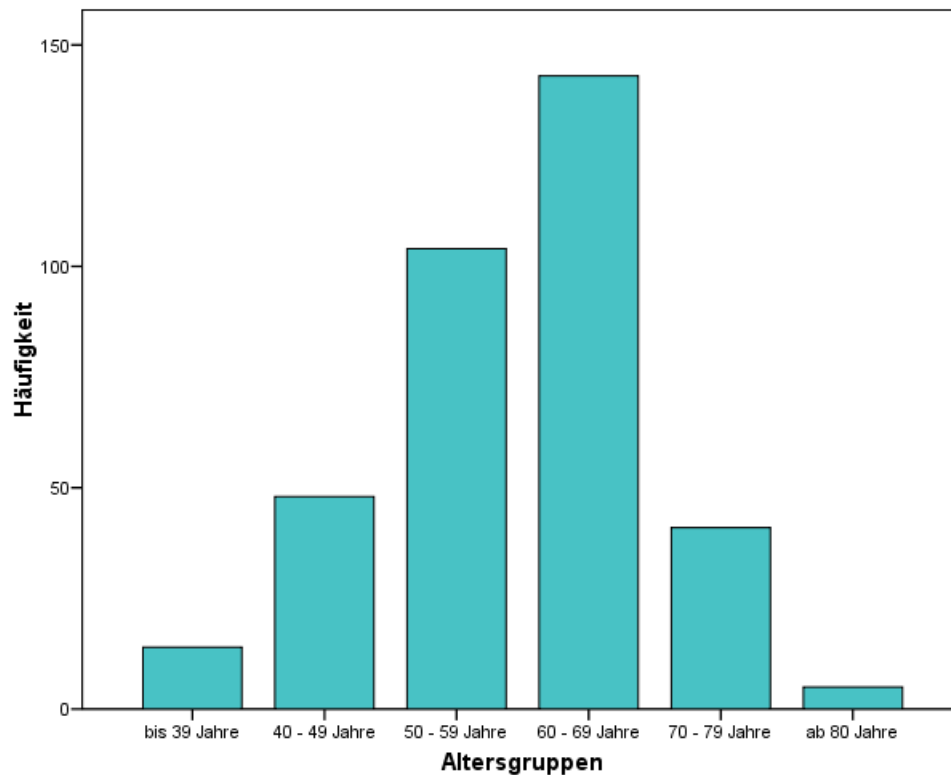
**Abb. 1** Darstellung der Zahl behandelter Patienten pro Behandlungsjahr

#### 2.1.2. Patientenalter und Geschlecht

Die Altersverteilung bei Therapiebeginn zeigte eine Spannweite von 26 bis 90 Jahren. Die meisten Patienten (247) waren zwischen 50 und 70 Jahren alt. Der prozentuale Anteil dieser

Gruppe lag bei 69,6%. 17,5% der Patienten waren jünger als 50 Jahre und 13,0% 70 Jahre oder älter. Das mittlere Alter betrug 59,28 Jahre, das mediane 60 Jahre.

In der Geschlechterverteilung überwog das männliche Geschlecht. Es kamen insgesamt 143 Frauen und 212 Männer (Verhältnis 1:1,5) zur Auswertung.



**Abb. 2** Darstellung der verschiedenen Altersgruppen

### 2.1.3. Karnofsky-Index

Lediglich 21 Patienten (5,9%) wiesen einen Karnofsky-Index (KPS) 100%, entsprechend ECOG-Stadium 0, auf. 200 Patienten hatten einen Allgemeinzustand gemäß ECOG 1 mit je 100 Patienten mit einem KPS 90% und 80%. In die Klasse ECOG 2 gingen 81 Patienten mit einem KPS 70% und 40 Patienten mit KPS 60% ein. Die restlichen 13 Patienten hatten einen KPS 50% und somit ECOG 3 (Tabelle 3).



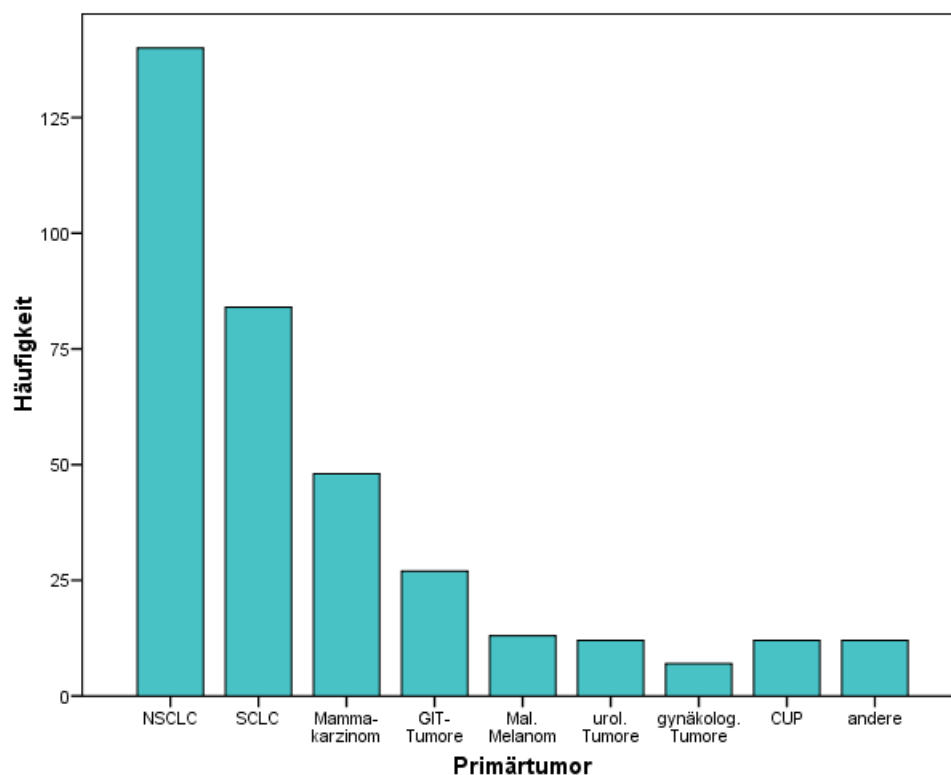
<b>Allgemeinzustand</b>			
<b>nach WHO, SAKK, ECOG</b>	<b>Grad</b>	<b>nach Karnofsky</b>	<b>Index</b>
normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
		normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80%
arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70%
		gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60%
weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
		überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
		schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
		Moribund	10%

**Tab. 1** Definition der ECOG- und Karnofsky-Klassen [Verger et al 1992; Karnofsky und Burchenal 1949]

#### 2.1.4. Primärtumor

Der häufigste Primärtumor war das Lungenkarzinom mit 224 Fällen, davon 140 Nicht-kleinzellige und 84 Kleinzellige Karzinome, gefolgt von 48 Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Das Maligne Melanom war in 13 Fällen der Ausgangstumor. Den Ursprung im Gastro-Intestinal-System hatten die Hirnmetastasen von 27 Patienten (18 Kolo-rektale Karzinome, je vier Magen-

und Ösophaguskarzinome, ein Pankreaskarzinom). Zwölf Patienten hatten einen urologischen Primärtumor, davon sieben Hypernephrome, drei Harnblasenkarzinome und je ein Prostata- und Hodenkarzinom. Sieben Patientinnen litten primär an einem gynäkologischen Tumor, davon drei an einem Ovarial-, je zwei an einem Zervix- und Korpus-uteri-Karzinom. Zwei Patientinnen hatten in der Anamnese zwei Karzinome, zum einen ein Mamma- und ein Kolo-rektales Karzinom und zum anderen ein Ösophagus- und ein Hypopharynxkarzinom. Bei zwölf Patienten konnte trotz intensiver Diagnostik kein Primärtumor nachgewiesen werden, so dass sie als Patienten mit einem CUP-Syndrom (Carcinoma of unknown primary) in dieser Auswertung geführt werden.



**Abb. 3** Häufigkeiten der einzelnen Primärtumorguppen

### 2.1.5. Intervall Primärtumor – Hirnmetastasierung und Vortherapien

Im Median trat die Hirnmetastasierung sieben Monate (mittel 16,1 Monate) nach der Erstdiagnose der Primärtumorerkrankung auf, mit einer Spanne von 0 – 188 Monaten.

229 Patienten (64,5%) hatten zuvor eine Chemotherapie, 157 (44,2%) eine Strahlentherapie und 175 (49,3%) eine Operation im Rahmen der Vortherapie ihrer Tumorerkrankung erhalten.

Seitens der Strahlentherapie wurde bei 117 Patienten eine adjuvante Therapie nach operativer Sanierung oder eine definitive Strahlentherapie in kurativer oder bereits palliativer Zielsetzung im Bereich des Primärtumors und des zugehörigen Lymphabflussgebietes durchgeführt. Zwölf Patienten wurden wegen einer ossären Herdsetzung bestrahlt, sechs wegen einer lymphogenen oder pulmonalen Metastase. Zwei Patienten hatten bereits eine stereotaktische Strahlentherapie einer primär solitären Hirnmetastase erhalten und wurden jetzt wegen eines zerebralen Rezidivs mit multiplen Herden zur Ganzschädelbestrahlung bei uns vorgestellt. Bei den restlichen zwanzig Patienten wurden sowohl Primärtumor als auch weitere Metastasen bestrahlt.

47 Patienten unterzogen sich einer neurochirurgischen Operation. Bei 32 Patienten handelte es sich dabei um die Exstirpation einer singulären Hirnmetastase. Bei den restlichen 15 Patienten diente die Operation der histologischen Sicherung in Form einer Biopsie oder Resektion einer Metastase unter Belassung weiterer Herde beziehungsweise der Druckentlastung.

#### **2.1.6. Zahl der Hirnmetastasen und der extrazerebralen Manifestationen**

47,9% der Patienten (170) hatten multiple, das heißt mindestens fünf, 26,5% (94) eine singuläre, 9,9% (35) zwei, 10,4% (37) drei und 5,3% (19) vier Hirnmetastasen. Lediglich bei 115 Patienten (32,4%) handelte es sich um eine solitäre zerebrale Metastasierung, das heißt, es lagen keine extrazerebralen Metastasen vor. Weitere 109 Patienten (30,7%) wiesen Metastasen in einem weiteren Organsystem, 81 Patienten in zwei und die restlichen 50 Patienten in drei oder mehr Organsystemen auf. 14 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Ganzhirnbestrahlung kontrollierte extrazerebrale Metastasen, davon zwei Patienten nach operativer Sanierung. Bei den restlichen Patienten waren die Metastasen nach erfolgter Chemotherapie (sieben Patienten), nach lokaler Strahlentherapie (vier Patienten) oder Radiochemotherapie (ein Patient) nicht mehr nachweisbar oder bildmorphologisch ohne Zeichen einer Progression.

#### **2.1.7. Prognoseklassen**

##### **2.1.7.1 RPA-Klassifikation**

Gaspar et al entwickelten 1997 nach Auswertung der Daten von 1200 Patienten aus drei RTOG-Studien aus den Jahren 1979 bis 1993 Prognoseklassen, um den Stellenwert der damals neuen Therapieoptionen Stereotaxie und stereotaktische Neurochirurgie in Abhängigkeit von der Patienten- beziehungsweise Tumorcharakteristik und therapieabhängigen Faktoren zu betrachten. Sie testeten insgesamt 18 therapieunabhängige und drei therapieabhängige Faktoren und

entwickelten daraus die drei Rekursiven-Partitionierungs-Analyse-Klassen I-III (siehe Tabelle 2).  
*[Gaspar et al 1997]*

RPA-Klassen		medianes Überleben
Klasse I:	KPS $\geq$ 70% Alter < 65 Jahre kontrollierter oder operierter Primärtumor keine extrazerebrale Tumormanifestation	7,1 Monate
Klasse II:	alle anderen	4,2 Monate
Klasse III:	KPS < 70%	2,3 Monate

**Tab. 2** Definition der RPA-Klassen und mediane Überlebenszeiten

In unserem Kollektiv erfüllten 31 Patienten (8,8%) die Voraussetzungen für die RPA-Klasse I, 271 Patienten (76,3%) die der Klasse II und 53 Patienten (14,9%) die der Klasse III.

#### 2.1.7.2 Klassifikation nach BS-BM-Score

Die belgische Arbeitsgruppe um Lorenzoni et al beschrieb 2005 eine einfach praktikable Klassifikation „Basic score for brain metastases“ (BS-BM). Ausgewertet wurden 110 Patienten, die zwischen Dezember 1999 und Januar 2003 monozentrisch mit dem Gammaknife behandelt wurden. Grundlage bilden die Parameter Karnofsky-Index, Kontrolle des Primärtumors und das Vorhandensein extrakranieller Metastasen. Aus der Summe der Punktzahl wurden vier Prognosegruppen gebildet (Abbildung). *[Lorenzoni et al 2005]*

Variable	Score	
	0	1
Karnofsky-Index	50-70	80-100
Kontrolle des Primärtumors	nein	ja
extrakranielle Metastasierung	ja	nein

**Tab. 3** Grundlagen des BS-BM-Scores

<b>Klassen</b>	<b>medianes Überleben</b>
BS-BM 0	1,9 Monate
BS-BM 1	3,3 Monate
BS-BM 2	13,1 Monate
BS-BM 3	unerreicht nach 32 Monaten (55% lebend)

**Tab. 4** Medianes Überleben der BS-BM-Klassen

In unserem Patientenkollektiv bildeten 53 Patienten (14,9%) die Klasse 0, 133 Patienten (37,5%) die Klasse 1, 128 Patienten (36,1%) die Klasse 2 und 41 Patienten (11,5%) die Klasse 3.

### 2.1.7.3 Klassifikation nach GPA

Zwei weitere Einteilungen wurden 2008 in verschiedenen Fachzeitschriften veröffentlicht. Zunächst kritisierten Sperduto et al, dass die Aussage über die Kontrolle eines extrakraniellen Tumors von verschiedenen Faktoren wie Art und Zeitpunkt der Diagnostik abhängt und die RPA- und BS-BM-Klassifikation nicht die Zahl der Hirnmetastasen berücksichtigt. Letztere hätte sich in der RTOG 9508-Studie als Prognosefaktor bestätigt. Infolgedessen schlugen sie das GPA (Graded Prognostic Assessment) vor. Dieses bezieht sich auf das Alter, Karnofsky-Index, Zahl der Hirnmetastasen und das Vorhandensein extrakranieller Metastasen oder nicht. Aus den Einzelpunkten wird ein Summenscore gebildet, der zu einer Unterteilung in vier Prognoseklassen führt. [Sperduto et al 2008]

<b>Variable</b>	<b>Score</b>		
	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1,0</b>
Alter [Jahre]	≥60	50-59	<50
Karnofsky-Index [%]	<70	70-80	90-100
Zahl der Hirnmetastasen	>3	2-3	1
Extrakranielle Metastasen	vorhanden		nicht vorhanden

**Tab. 5** Grundlagen des GPA

<b>Klasse</b>	<b>medianes Überleben</b>
GPA 0-1	2,6 Monate
GPA 1,5-2,5	3,8 Monate
GPA 3	6,9 Monate
GPA 3,5-4	11,0 Monate

**Tab. 6** medianes Überleben der GPA-Klassen

In unserem Patientenkollektiv waren mit 311 Patienten 87,6% in den beiden schlechtesten GPA-Klassen mit einem Summenscore bis einschließlich 2,5 (GPA-Klasse 0-1: 137 Patienten [38,6%], GPA 1,5 – 2,5: 174 Patienten [49,0%]). Nur 33 Patienten (9,3%) und elf Patienten (3,1%) erfüllten die Kriterien der nachfolgenden Klassen GPA 3 beziehungsweise GPA 3,5 – 4.

#### **2.1.7.4 Klassifikation nach Rades**

Rades et al analysierten retrospektiv 1085 Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, und leiteten einen weiteren Prognoseindex ab. Dabei wurden die multivariat signifikanten Faktoren Alter, Karnofsky-Index, extrakranielle Metastasen zum Zeitpunkt der Hirnbestrahlung und das Intervall von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis zur Hirnbestrahlung mit verschiedenen Punktwerten, abgeleitet vom 6-Monats-Überleben in Prozent, versehen und ein Summenscore gebildet. Dieser war dann die Grundlage für die Bildung der vier Prognoseklassen A bis D. [Rades et al 2008]

Variable	Score
Alter	
$\leq 60$ Jahre	4
$> 60$ Jahre	3
Karnofsky-Index	
$< 70$ %	1
$\geq 70$ %	5
Extrakranielle Metastasen zum Zeitpunkt der Hirnbestrahlung	
nein	5
ja	2
Intervall zwischen Tumordiagnose und Hirnbestrahlung	
$\leq 8$ Monate	3
$> 8$ Monate	4

**Tab. 7** Grundlagen des Scores nach Rades et al

Klassen	6-Monats-Überleben [%]	medianes Überleben
A (9-10 Punkte)	6	1,9 Monate
B (11-13 Punkte)	15	2,5 Monate
C (14-16 Punkte)	43	5 Monate
D (17-18 Punkte)	76	11,9 Monate

**Tab. 8** 6-Monatsüberlebensraten und medianes Überleben der Klassen nach Rades et al

Nach dieser Klassifikation bestand unsere Klasse A aus 26 Patienten (7,3%), Klasse B aus 70 (19,7%), Klasse C aus 187 Patienten (52,7%) und Klasse D aus 72 Patienten (20,3%).

## **2.2. Therapie**

### **2.2.1. Bestrahlung des Neurokraniums**

Das Neurokranium wurde über seitlich opponierende, isozentrische und koplanare Gegenfelder bestrahlt. Bei einer Einzeldosis von 2,0 Gy (Maximum) wurde bei konventioneller Fraktionierung eine Gesamtdosis von 40,0 Gy appliziert, vorrangig am Telekobaltgerät, sonst mit 9 MV Photonen. Bei bis zu zwei Herden schloss sich nach primärer CT-Planung, teilweise nach Fusion mit der MRT-Bildgebung, ein Boost bis 26,0 Gy, bezogen auf das Maximum, an. Im palliativen Setting erfolgte die Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 3,0 Gy (Maximum), ebenfalls konventionell fraktioniert, bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy. Gegebenenfalls schloss sich auch hier eine Boostbestrahlung bis 9,0 Gy unter Beibehaltung der Einzeldosis 3,0 Gy an.

Die Strahlentherapie der Hirnmetastasen erfolgte bei 168 Patienten (47,3%) mit einer täglichen Einzeldosis von 2,0 Gy, bei 143 Patienten (40,3%) mit 3,0 Gy und bei drei Patienten (0,8%) mit 2,5 Gy. Bei 41 Patienten (11,6%) wurde wegen des sich verschlechternden Allgemeinzustandes oder einer neu nachgewiesenen Metastasierung während der Bestrahlung die Einzeldosis von 2,0 auf 3,0 Gy geändert. 316 Patienten (89,0%) beendeten die Strahlentherapie mit der geplanten Gesamtdosis, die restlichen 39 Patienten brachen die Therapie aus verschiedensten Gründen vorzeitig ab. Die erzielte Gesamtdosis liegt im Mittel und Median bei 34,6 und 36,0 Gy mit einer Spanne von 3,0 – 46,0 Gy. 89 Patienten (25,1%) erhielten nach der Ganzschädelbestrahlung eine lokale Dosisaufsättigung einzelner Metastasen, dabei 82 Patienten konventionell und sieben Patienten einzzeitig stereotaktisch. Die Boostdosis betrug im Median 16 Gy bei einer Spanne von 3 bis 26 Gy.

### **2.2.2. Bestrahlung extrakraniell**

Bei 97 Patienten (27,3%) erfolgte neben der Ganzhirnbestrahlung parallel eine Bestrahlung weiterer Tumormanifestationen. 63 Patienten wurden dabei an ihrem Primärtumor und 23 Patienten an ihren Knochenmetastasen bestrahlt, drei Patienten sowohl am Primum als auch an ossären Herden. Je drei Patienten bekamen Haut- und Lymphknotenmetastasen und je ein Patient eine Trachea- und eine symptomatische pulmonale Metastase bestrahlt.



### 2.2.3. Parallele systemische Therapien

Eine parallele systemische Therapie erhielten 187 Patienten. Dabei handelte es sich im Einzelnen um 144 Chemotherapien, die entweder simultan oder alternierend appliziert wurden, 45 Patienten mit einer Bisphosphonattherapie, 38 Hormontherapien und eine parallele Herceptintherapie.

Bei 65 Patienten (18,3%) wurde parallel zur Schädelbestrahlung eine Chemotherapie mit dem Topoisomerasehemmer Topotecan gegeben. Davon erhielten 64 Patienten eine Dauerinfusion über geplant 21 Tage mit einer Dosis von 0,4 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (47 Patienten [13,2%]), 0,5 mg/m<sup>2</sup> (13 Patienten [3,7%]) oder 0,6 mg/m<sup>2</sup> (vier Patienten [1,1%]). Ein Patient (0,3%) bekam eine 5-Tage-Kurzinfusion mit 1,5 mg/m<sup>2</sup> appliziert.

20 Patienten behandelten wir mit einer Kombination eines Taxan- und Platinderivats, 16 mit einer Kombination Navelbine-Platin. Acht Patienten bekamen eine Irinotecan-haltige Chemotherapie. Die Chemotherapeutika sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Chemotherapeutikum	Häufigkeit
Topotecan	65
Taxan/Platin	20
Navelbine/Platin	16
Irinotecan-haltig	8
Irinotecan/Platin	6
Irinotecan	1
Irinotecan/5-FU	1
Temodal	5
ACO	4
CEV	4
Fotemustin	3
Gemzar	3
5-FU/Folinsäure	3
PEI	2
Cisplatin	1
5-FU/Cisplatin	1
Methotrexat	1
CMV	1

Chemotherapeutikum	Häufigkeit
UFT/Leukovorin	1
5-FU/FA/MMC	1
FOLFOX	1
Etoposid/Cisplatin	1
EMACO	1
DTIC	1
Immunchemotherapie	1

**Tab. 9** parallel applizierte Chemotherapeutika

Um die vor allem zum Beginn der Therapie auftretenden Hirndruckzeichen schnell und adäquat behandeln zu können, wurden die Patienten in der Regel stationär aufgenommen. Bis auf fünf Patienten (1,4%) war das auch im ausgewerteten Kollektiv der Fall. Nach einem gewissen Beobachtungszeitraum, bei entsprechendem Allgemeinzustand und guter medikamentöser Einstellung konnte die Therapie ambulant fortgeführt werden. So beendeten 132 Patienten (37,2%) die Bestrahlung ambulant. Die zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzte Dexamethasontherapie konnte von zu Beginn im Mittel/Median 13,43/12 mg Fortecortin auf 6,66/6 mg zum Therapieende (Spanne jeweils 0-32 mg) reduziert werden. Nur 39 Patienten brauchten zum Beginn kein Dexamethason. Hingegen konnten 86 Patienten die Therapie ohne Steroide beenden.

### 2.3. Methodik und Statistik der Auswertung

In die Arbeit wurden alle Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eines soliden Karzinoms eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2003 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock einer Ganzschädelbestrahlung unterzogen. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Die Angaben für jeden einzelnen Patienten wurden primär den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock entnommen. Fehlende Angaben, insbesondere die Nachsorge betreffend, wurden bei den mitbehandelnden Hausärzten, niedergelassenen Onkologen oder anderen Kliniken erfragt. Angaben zum genauen Sterbedatum und zur Todesursache wurden mit Hilfe des Tumorzentrums Mecklenburg-Vorpommern in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock eruiert. Stichtag der Auswertung war der 31.12.2007. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt im Median drei Monate mit einer Spanne von 0 bis 117 Monaten. Da zum Auswertungszeitpunkt bereits 348 Patienten verstorben waren und nur noch

sieben Patienten leben, hat eine Verlängerung der Nachbeobachtung keinen weiteren statistischen Effekt. Die Patientencharakteristika wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Die Überlebenszeiten wurden vom Zeitpunkt des Beginns der perkutanen Strahlentherapie der zerebralen Metastasierung berechnet. Patienten, die am Stichtag der Auswertung nicht verstorben waren, wurden den zensierten Fällen zugeteilt, so dass die krankheitsspezifischen Überlebensfunktionen nach der Kaplan-Meier-Methode angewandt werden konnten. Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm „SPSS 15.0“. Bei Subgruppen mit weniger als sieben Patienten wurde auf die Angabe von Prozentzahlen verzichtet. Stattdessen wurden die Ergebnisse deskriptiv beziehungsweise als Rate der Ereignisse oder Fälle angegeben. Zum Aufzeigen signifikanter Unterschiede im Überleben hinsichtlich verschiedener Einflussgrößen wandten wir den Log-Rank-Test an, beim Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen den Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . In die multivariate Analyse (lineare und Cox-Regression) wurden die Faktoren eingeschlossen, deren Signifikanzniveau  $p$  univariat  $\leq 0,25$  betrug.

#### 2.4. Tabellarische Patientencharakteristik

	n	%
Gesamtkollektiv	355	100
Geschlecht		
männlich	212	59,7
weiblich	143	40,3
Alter	median (Spanne)	59 Jahre (26 – 90)
≤ 59 Jahre	166	46,8
> 59 Jahre	189	53,2
Karnofsky-Index		
100 %	21	5,9
90 %	100	28,2
80 %	100	28,2
70 %	81	22,8
60 %	40	11,3
≤ 50 %	13	3,6

	n	%
RPA-Klasse		
I	31	8,8
II	271	76,3
III	53	14,9
BS-BM-Klassen		
0	53	14,9
1	133	37,5
2	128	36,1
3	41	11,5
GPA-Klassen		
0 - 1	137	38,6
1,5 - 2,5	174	49,0
3	33	9,3
3,5 – 4,5	11	3,1
Klassifikation nach Rades		
A	26	7,3
B	70	19,7
C	187	52,7
D	72	20,3
Primärtumor		
Lungenkarzinom	224	63,1
NSCLC	140	
SCLC	84	
Mammakarzinom	48	13,5
andere	83	23,4
Kontrolle des Primums	176	49,6
Intervall Primärtumor-Hirnmetastasierung median (Spanne)		7 Monate (0 - 188)
≤ 7 Monate	190	53,5
> 7 Monate	165	46,5

	n	%	
Vorthherapie			
Chemotherapie	229	64,5	
Bestrahlung	157	44,2	
Operation	175	49,3	
Neurochirurgie	47	13,2	
komplett	32	9,0	
inkomplett	15	4,2	
Zahl der Hirnmetastasen			
1	94	26,5	
2-4	91	25,6	
≥ 5	170	47,9	
extrakranielle Metastasierung	240	67,6	
1 Organsystem	109	30,7	
≥ 2 Organsysteme	131	36,9	
kontrollierte Metastasen	14	3,9	
Bestrahlung Neurokranium			
Einzeldosis	2,0 Gy	168	47,3
	> 2,0 Gy	187	52,7
Gesamtdosis median (Spanne)		36,0 Gy (3 - 46)	
komplett	316	89,0	
Boost	89	25,1	
konventionell	82		
Stereotaxie	7		
Dosis median (Spanne)		16 Gy (3 – 26)	
parallele Therapie			
Bestrahlung	97	27,3	
Chemotherapie	144	40,6	
Hormontherapie	38	10,7	
Bisphosphonattherapie	45	12,7	
Herceptin	1	0,3	
ambulante/stationäre Behandlung			
Therapiebeginn	5/350	1,4 / 98,6	
Therapieende	132/223	37,2 / 62,8	

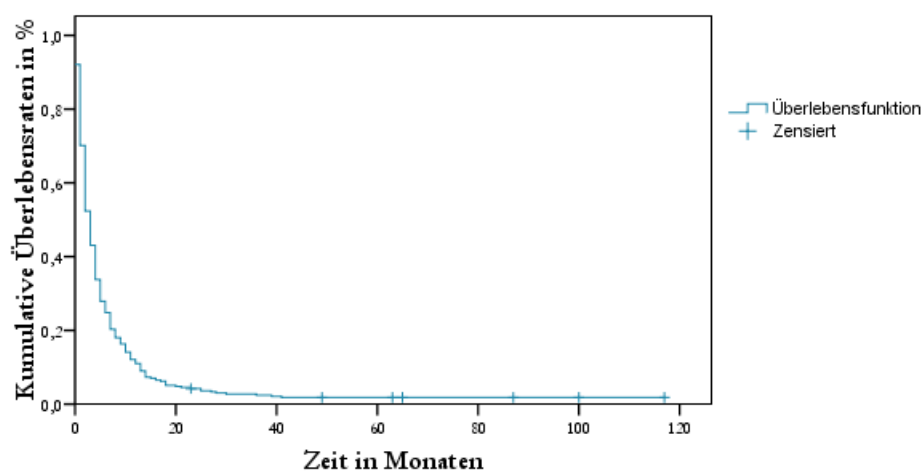
	n	%
medianer Fortecortinbedarf (Spanne)		
Therapiebeginn	12 mg (0 – 32)	
Therapieende	6 mg (0 – 32)	

**Tab. 10** Patientencharakteristik

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Überlebensrate des Gesamtkollektives

Stichtag der Auswertung war der 31.12.2007. Von den insgesamt 355 Patienten lebten zu diesem Zeitpunkt nachweislich noch sechs Patienten. Ein Patient ist im Beobachtungszeitraum nach 23 Monaten Beobachtung unbekannt verzogen. Die meisten Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden. Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten, vom Zeitpunkt des Beginns der Strahlentherapie des Ganzschädels gerechnet, betrug 6,865 Monate.

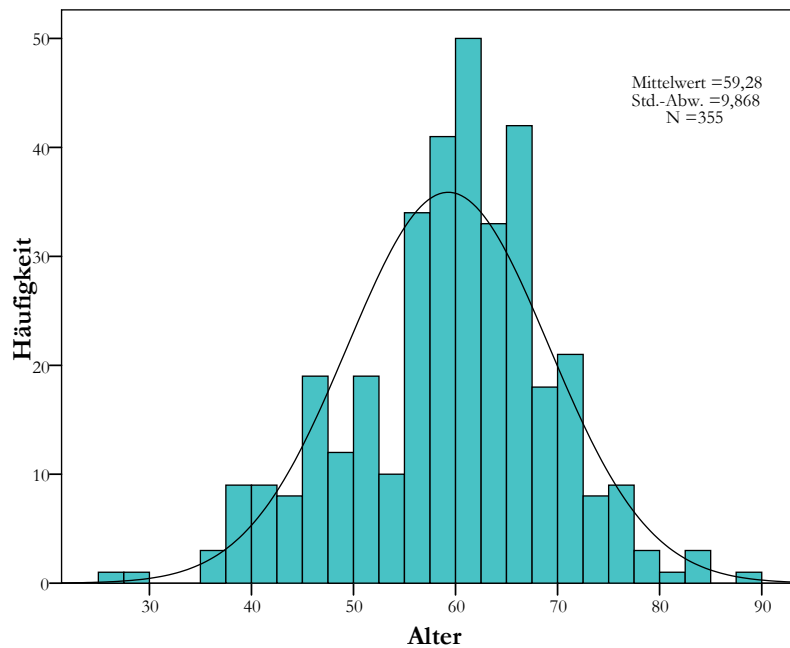


**Abb. 4** Überlebensrate des Gesamtkollektives nach Kaplan und Meier ab Therapiebeginn

#### 3.2. Einfluss verschiedener Prognosefaktoren auf die Überlebensrate

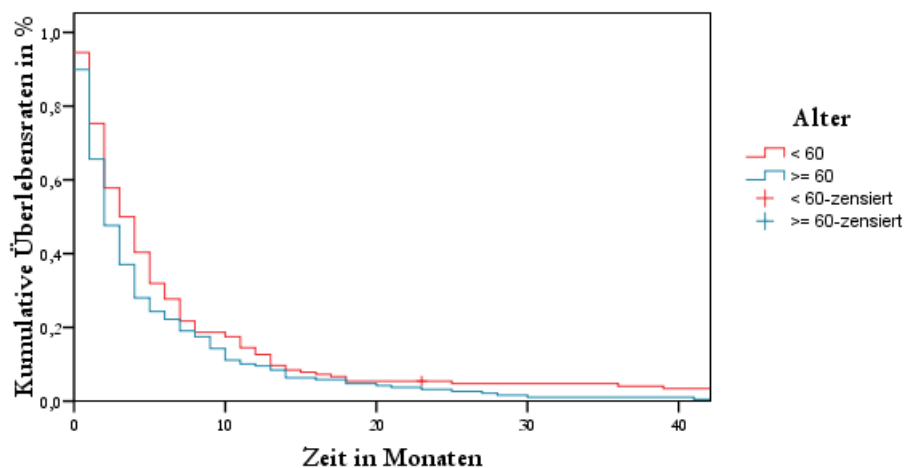
##### 3.2.1. Alter und Geschlecht

Das Alter des Gesamtkollektives zeigt eine Normalverteilung mit einer Spannweite von 26 bis 90 Jahren. Das mittlere Alter zum Therapiebeginn betrug 59 Jahren.



**Abb. 5** Altersverteilung zum Therapiebeginn

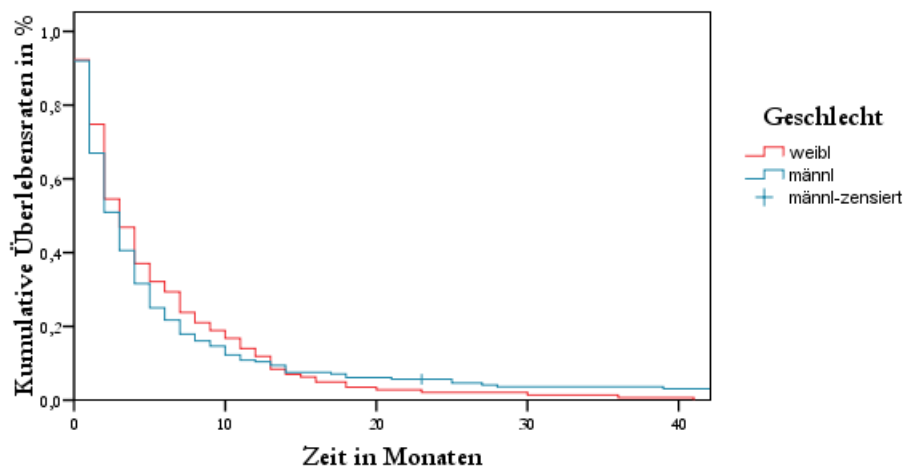
In der univariaten Analyse konnte der Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. So überleben jüngere Patienten, das heißt mit einem Alter zum Therapiebeginn bis zum Mittelwert 59 Jahre, signifikant länger als ältere Patienten ab 60 Jahre ( $p=0,029$ ). Die erste Gruppe mit 166 Patienten wies eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 8,877 und drei Monaten auf. Hingegen verstarben die 189 Patienten, die zum Therapiebeginn 60 Jahre oder älter waren, nach 4,831 beziehungsweise zwei Monaten im Mittel und Median.



**Abb. 6** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Alter,  $p=0,029$



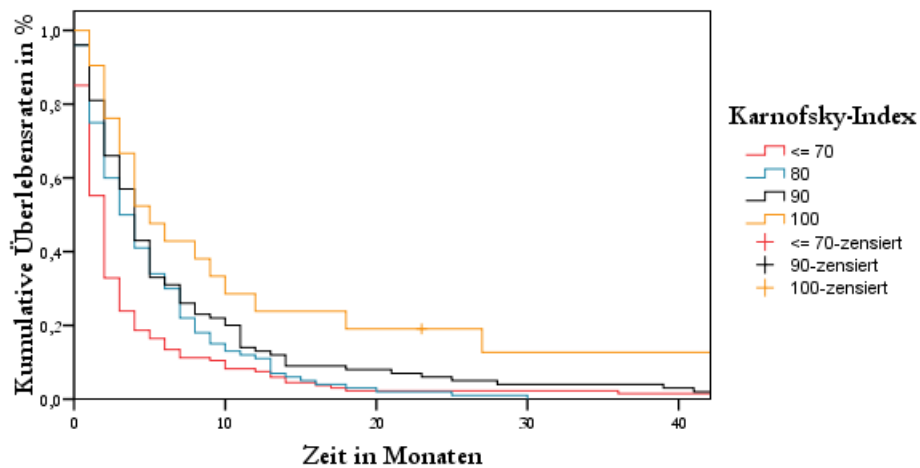
Das Geschlecht hatte in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,702$ ). Das mediane Überleben beträgt für Männer und Frauen drei Monate. Allerdings sind alle zum Stichtag lebenden Personen und die Langzeitüberleber männlichen Geschlechts. Deshalb ist der Mittelwert des Gesamtüberlebens mit 5,469 Monaten für die 143 Frauen kürzer gegenüber 7,849 Monaten für die 212 Männer.



**Abb. 7** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht,  $p=0,702$

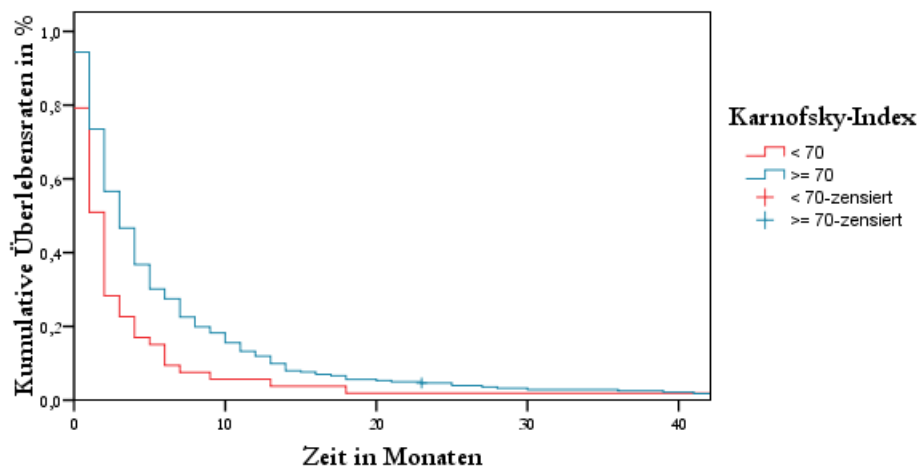
### 3.2.2. Karnofsky-Index

Die 134 Patienten mit einem Karnofsky-Index bis einschließlich 70% wiesen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben mit 4,851/zwei Monaten (mittel/median) zu allen anderen Klassen auf (maximal  $p=0,006$ ). So überlebten die je 100 Patienten mit einem Index von 80% 5,240/drei Monate und mit 90% 7,360/vier Monate. Die verbliebenen 21 Patienten mit 100% hatten die längsten Überlebenszeiten mit 18,889 beziehungsweise fünf Monaten. Im Einzelvergleich fanden sich zwischen 80 und 90% ( $p=0,153$ ) und zwischen 90 und 100% ( $p=0,077$ ) keine signifikanten Vorteile, allerdings zwischen 80 und 100% ( $p=0,008$ ).



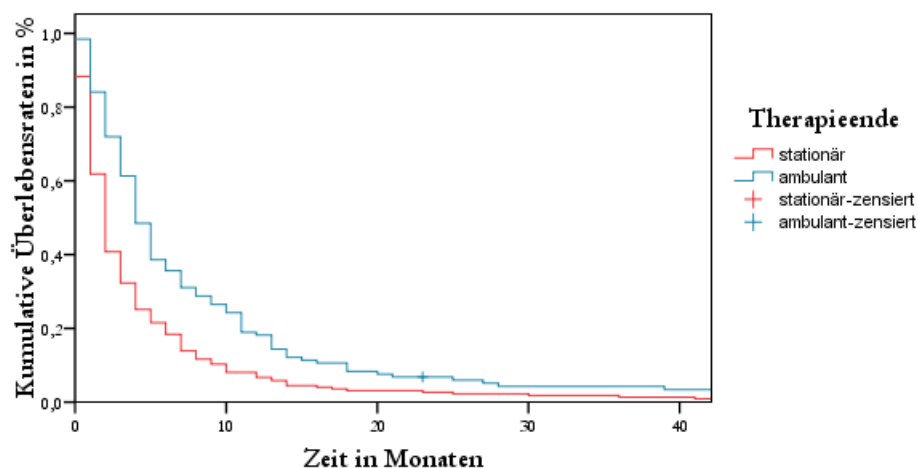
**Abb. 8** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index,  $p \min < 0,001$ ,  $\max 0,153$

Für die Einteilung in die RPA-Klassen wurde der Cut-off des Karnofsky-Indexes bei kleiner beziehungsweise größer gleich 70% gesetzt. In unserem Kollektiv waren 53 Patienten mit dem schlechteren und die übrigen 302 Patienten mit dem besseren Index. Diese beiden Gruppen unterschieden sich hoch signifikant in Überleben mit 4,660/zwei Monaten gegenüber 6,939/drei Monaten (mittel/median),  $p < 0,001$ .



**Abb. 9** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index, bezogen auf 70%,  $p < 0,001$

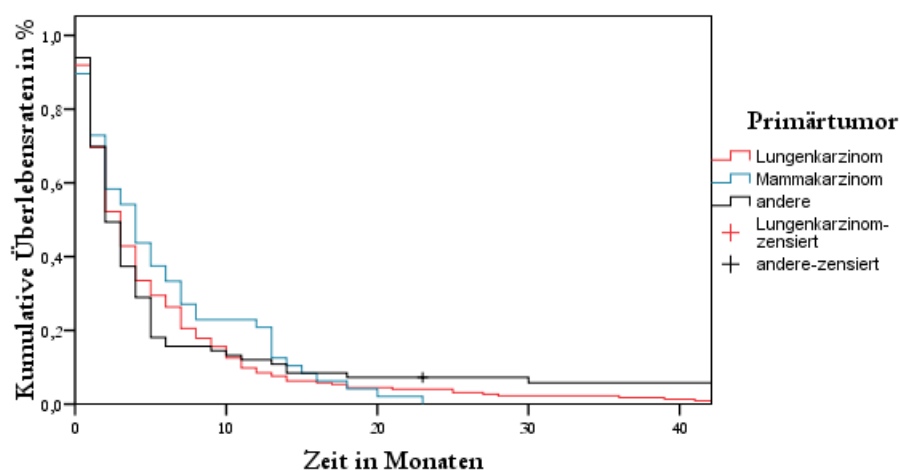
Erwartungsgemäß wiesen die 132 Patienten, die die Therapie ambulant beendeten, ein besseres Überleben auf als die 223, die stationär blieben. Erstere hatten entweder primär einen besseren Allgemeinzustand oder verbesserten sich unter der eingeleiteten Onko-Osmo- und Strahlentherapie. Sie überlebten im Mittel und Median 9,688 und vier Monate im Gegensatz zu 4,874 und zwei Monaten. Dieser Unterschied war mit  $p < 0,001$  hoch signifikant.



**Abb. 10** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom ambulanten oder stationären Therapieende,  $p < 0,001$

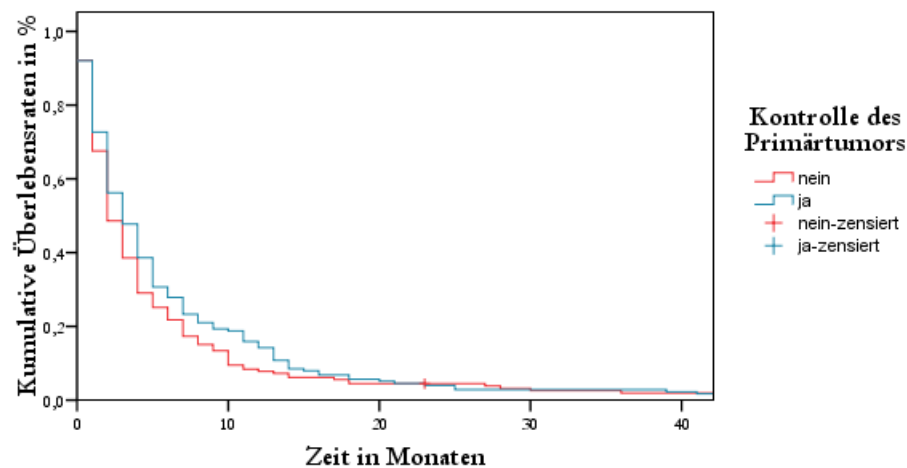
### 3.2.3. Primärtumor

Die meisten unserer Patienten ( $n=224$ ) hatten ein primäres Lungenkarzinom als Ausgangstumor für die Hirnmetastasierung, davon 140 Patienten ein Nicht-kleinzelliges und 84 Patienten ein Kleinzelliges Karzinom. Die zahlenmäßig zweitstärkste Patientengruppe ( $n=48$ ) bildeten die Patienten mit einem primären Mammakarzinom. Die verbleibenden 83 Patienten mit den unterschiedlichsten Primärtumoren wurden in einer dritten Gruppe zusammengefasst. Statistisch zeigte sich für keine der so gebildeten Gruppen ein Vorteil im Überleben, minimal  $p=0,400$ .



**Abb. 11** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Primärtumor,  $p$  min 0,400, max 0,754

Die Kontrolle des Primärtumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung der Hirnmetastasen zeigte in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die 176 Patienten mit einem kontrollierten Primum überlebten im Mittel 6,381 Monate und im Median drei Monate im Gegensatz zu den 179 Patienten ohne kontrollierten Primärtumor mit 6,466 und zwei Monaten respektive. Die zwölf Patienten mit einem CUP, das heißt einem Karzinom unbekannten Primärtumors, wurden der Gruppe mit einem nicht kontrollierten Primum zugeordnet.



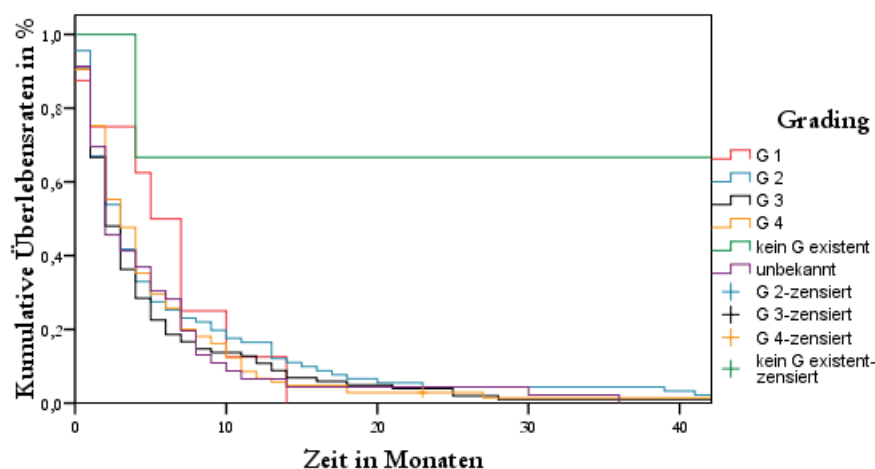
**Abb. 12** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Kontrolle des Primärtumors,  $p=0,137$

## Tumorgrading

Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes bezogen auf das Ausgangsgewebe wird für die meisten Tumorarten in Grad eins bis vier unterteilt. Dabei steigt mit zunehmendem Grading die Malignität aber auch die Empfindlichkeit gegenüber einer Strahlen- oder Chemotherapie.

Lediglich acht Patienten hatten einen gut differenzierten Tumor (G1), 91 einen mäßig differenzierten (G2), 102 einen schlecht differenzierten (G3) und 105 einen undifferenzierten Tumor (G4). Drei Patienten hatten einen Primärtumor, der nicht nach dem Grading sondern histologisch typisiert wird. Dies ist der Fall beim Schilddrüsenkarzinom, dem Germinom und dem Chorionkarzinom. Die verbleibenden 46 Patienten wurden entweder aufgrund der als Notfall imponierenden klinischen Symptomatik ohne eine histologische Sicherung einer Bestrahlung zugeführt (n=3) oder es konnte trotz intensiver Bemühungen keine entsprechende Angabe in den vorliegenden Unterlagen gefunden werden.

In der statistischen Auswertung wurden die drei Patienten mit Tumoren, die histologisch keine Gradingeinteilung haben, aufgrund der geringen Anzahl nicht berücksichtigt. Für die anderen Gruppen konnte keine Signifikanz für das Überleben nachgewiesen werden (p minimal 0,265).

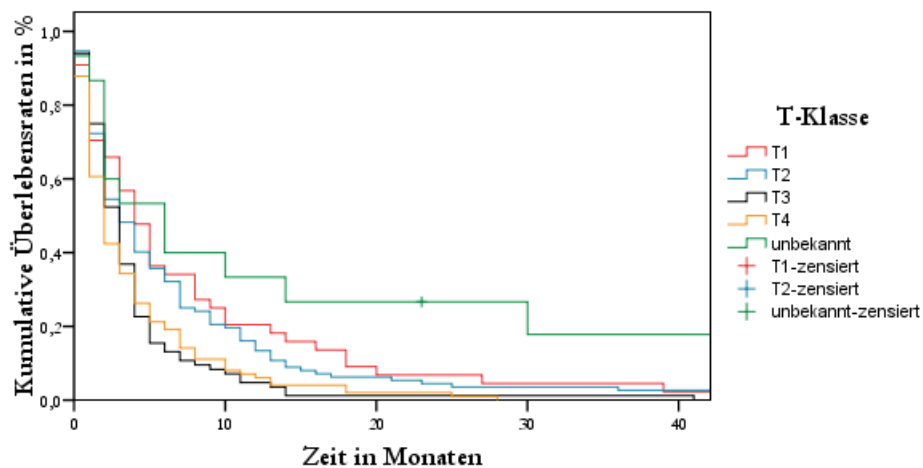


**Abb. 13** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Grading

## Stadium des Primärtumors

Patienten mit einem fortgeschrittenen Primärtumor, entsprechend T3 (n=85) und T4 (n=99) nach TNM-Klassifikation, hatten erwartungsgemäß die schlechtesten medianen und mittleren Überlebenszeiten mit maximal drei beziehungsweise 3,905 Monaten. Das ist zu allen anderen Gruppen mit p maximal 0,011 signifikant. Die längsten Überlebensdaten wiesen die Patienten auf, deren Tumor nicht klassifiziert werden konnte wie bei einem Karzinom unbekannten

Primums (n=12), einem Patienten mit einem prognostisch eher günstigen Keimzelltumor und zwei Patienten mit einem histologisch gesicherten Kleinzelligen Lungenkarzinom. Bei letzteren ließ sich das Primum nicht von großen mediastinalen beziehungsweise hilären Lymphknoten im Sinne eines zentralen Tumorsitzes differenzieren. All diese 15 Patienten überlebten sechs/26,667 Monate und stellten drei der noch lebenden Patienten. Im Chi-Quadrat-Test sind die Unterschiede außer zu Patienten mit einem T1-Tumor signifikant, p maximal 0,044. Auch in der Gruppe der Patienten mit einem kleinen oder oberflächlichen Ausgangstumor (T1=44, T2=112) sind insgesamt noch vier Patienten am Leben. Hier betragen die Median- und Mittelwerte vier beziehungsweise drei und 8,568 beziehungsweise 6,929 Monate. Dabei besteht zwischen T1 und T2 keine Signifikanz, aber zu T3 und T4 (p maximal 0,011) und für T2 auch zu der Gruppe mit unbekannter T-Klassifikation, p maximal 0,044.



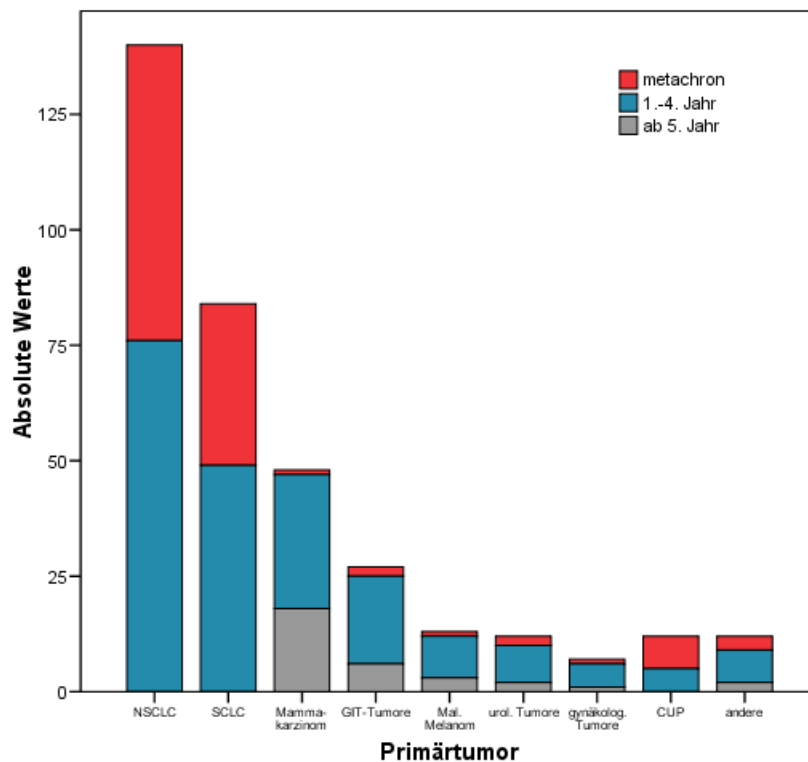
**Abb. 14** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der T-Kategorie, p min 0,001, max 0,769

### 3.2.4. Intervall Primärtumor – Hirnmetastasierung und Vortherapien

Im Median trat die Hirnmetastasierung sieben Monate nach der Primärtumordiagnose auf. Allerdings ist eine sehr große Spanne von 0 – 188 Monaten auffällig. Zwischen den zwei Gruppen mit einem Zeitintervall bis einschließlich sieben und ab acht Monaten ergab sich in der univariaten Analyse kein Signifikanzunterschied im Überleben, p=0,810.

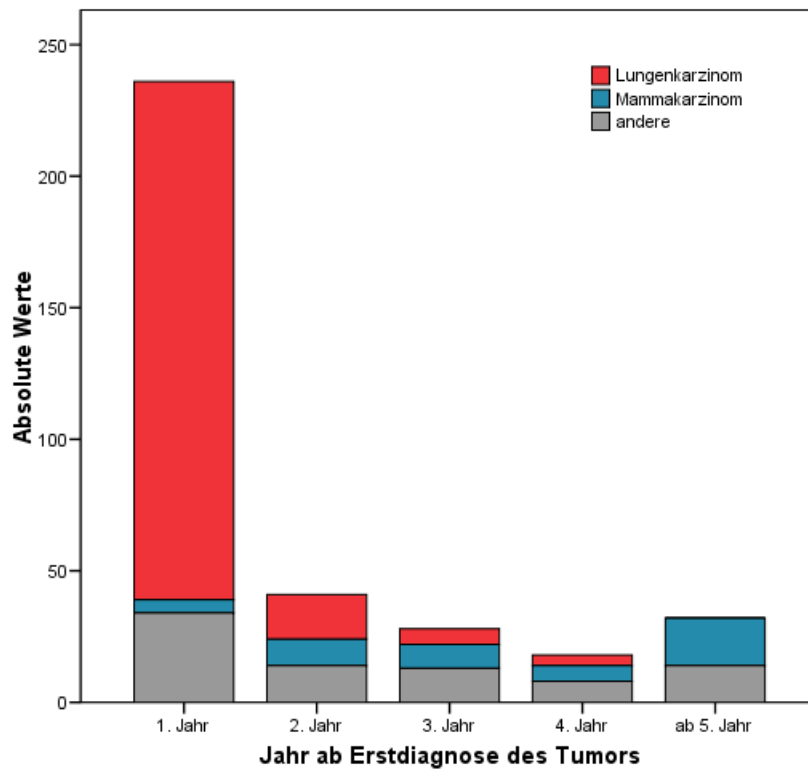
Der Zeitpunkt des Auftretens zerebraler Metastasen ist von der Art des Primärtumors abhängig. Bei der Betrachtung unseres Patientenkollektivs fällt auf, dass erwartungsgemäß 87,9% aller Patienten mit einem Lungenkarzinom (197 von 224) im ersten Jahr nach der Diagnosestellung zerebral metastasierten. Bereits bei der Erstmanifestation des Tumorleidens beziehungsweise im ersten Monat nach Diagnosestellung sind bei 29,8% (25 von 84 Patienten) aller Kleinzelligen und

30% (42 von 140) aller Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zerebrale metachrone Metastasen nachweisbar. Fünf der zwölf Patienten mit einem CUP wurden mit einer primären Hirnmetastasierung diagnostiziert. Hingegen trifft es nur für eine der 48 Patientinnen mit einem Mammakarzinom zu. Entsprechend gehört die zerebrale Bildgebung zwingend zum Staging des Lungenkarzinoms, nicht aber zu dem des Mammakarzinoms.



**Abb. 15** Darstellung des Intervalls der Hirnmetastasierung für die einzelnen Primärtumorgruppen, gerechnet ab Erstdiagnose des malignen Tumors

Umgekehrt lagen bei 37,5% der Patienten mit einem Mammakarzinom (18 Patientinnen) fünf oder mehr Jahre zwischen der Tumorerstdiagnose und dem Nachweis der Hirnmetastasen.



**Abb. 16** Darstellung des Zeitpunktes der Hirnmetastasierung für die Primärtumorklassen in Jahren ab Erstdiagnose

Diese Beobachtung spiegelt sich auch im medianen und mittleren Intervall von der Tumordiagnose bis zur Hirnmetastasierung der Primärtumoren Kleinzelliges, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Mammakarzinom wider.

Primärtumor	Patientenzahl	mittleres Intervall [Monate]	medianes Intervall [Monate]	Spannbreite [Monate]
Lungenkarzinom	224	5,77	2,50	0 - 47
Kleinzellig	140	5,95	2,00	0 - 47
Nicht-kleinzellig	84	5,46	4,00	0 - 41
Mammakarzinom	48	50,50	37,00	0 - 188

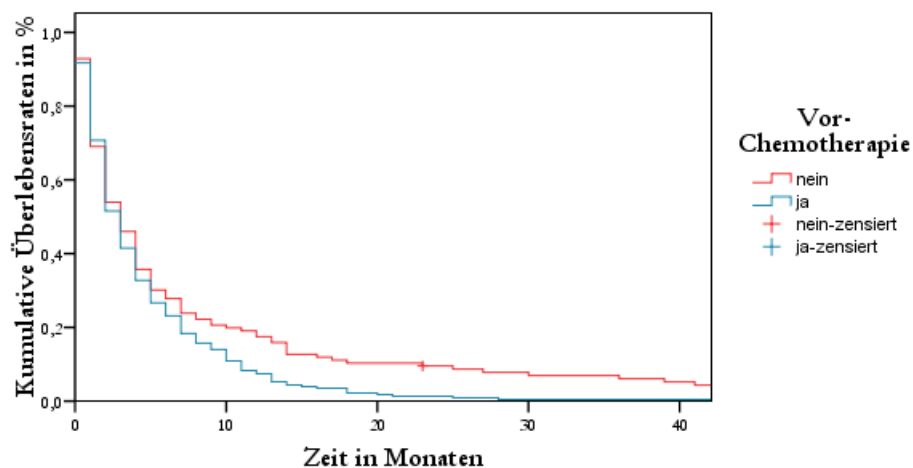
**Tab. 11** Intervall zwischen Primärtumordiagnose und Hirnmetastasierung in Abhängigkeit vom Primärtumor



### *Vorausgegangene Chemotherapie*

Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte eine der Ganzschädelbestrahlung vorausgegangene Chemotherapie. Die 229 Patienten mit einer Vorchemotherapie hatten ein signifikant schlechteres Überleben mit 4,860/drei Monaten (mittel/median) gegenüber 9,797/drei Monaten der 126 chemo-naiven Patienten,  $p=0,014$ .

Zu der ersteren Gruppe gehörten erwartungsgemäß 68 der 84 Patienten (81%) mit einem Kleinzelligen Lungenkarzinom und 24 der 27 Patienten (89%) mit einem Primärtumor im Gastro-Intestinal-Trakt, da hier die Chemotherapie Mittel der ersten Wahl in der primären Therapie beziehungsweise in der Adjuvanz nach kurativer Operation ist. Hingegen ist eine Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen meist Ausdruck einer primär ungünstigen Risikokonstellation. Die Indikation zur adjuvanten postoperativen Chemotherapie leitete sich beispielsweise von einem negativen Hormonrezeptorstatus, einem schlechten Differenzierungsgrad (Grading), einem ausgeprägten Lymphknotenbefall oder einem jüngeren Erkrankungsalter ab. 87,5% (42 von 48) unserer Patientinnen mit der Primärdiagnose Mammakarzinom erfüllten mindestens eines dieser Kriterien und hatten daher eine Chemotherapie erhalten. Die Patienten mit einem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (acht von 140) erhielten die systemische Vortherapie entweder im Rahmen einer primären definitiven Radiochemotherapie zur Behandlung des Primärtumors oder wie die Patienten mit einem malignen Melanom (elf von 13) zur Therapie einer Metastasierung anderenorts.



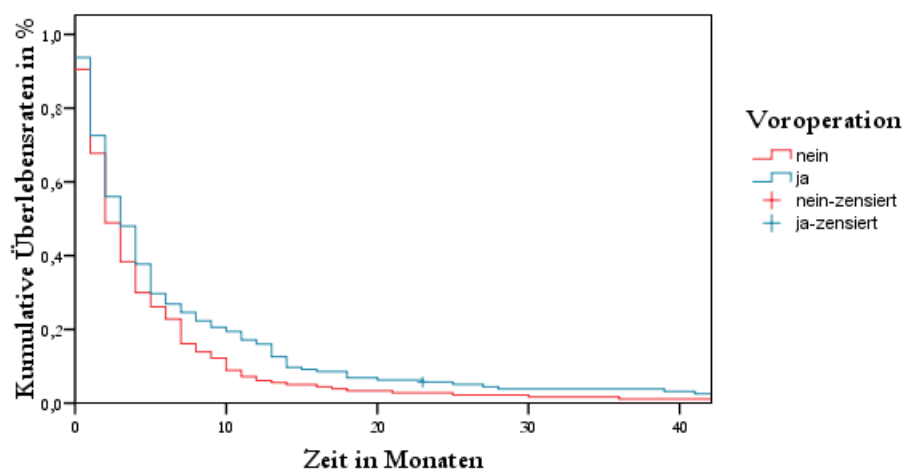
**Abb. 17** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Chemotherapie,  $p=0,014$

### *Vorausgegangene Strahlentherapie*

Eine vorausgegangene Strahlentherapie in der bisherigen Tumoranamnese ist ohne Einfluss auf das Überleben. Die 157 Patienten, die sich im bisherigen Verlauf ihrer Tumorerkrankung einer Strahlentherapie unterzogen, davon 117 Patienten in der Adjuvanz, überlebten im Mittel und Median 4,682 und zwei Monate. Die verbleibenden 198 Patienten ohne bisherige Bestrahlung wiesen mittlere und mediane Überlebenszeiten von 8,627 und drei Monaten auf. Der berechnete p-Wert beträgt 0,099 und ist somit nicht signifikant.

### *Vorausgegangene Operation*

In unserem Kollektiv hatten 175 Patienten vor der Ganzhirnbestrahlung eine vorausgegangene Tumoroperation. Sie hatten im Mittel und Median eine Überlebenszeit von 7,898 und drei Monaten. Das ist mit  $p=0,022$  signifikant besser als 5,450 beziehungsweise zwei Monate der 180 nicht voroperierten Patienten.

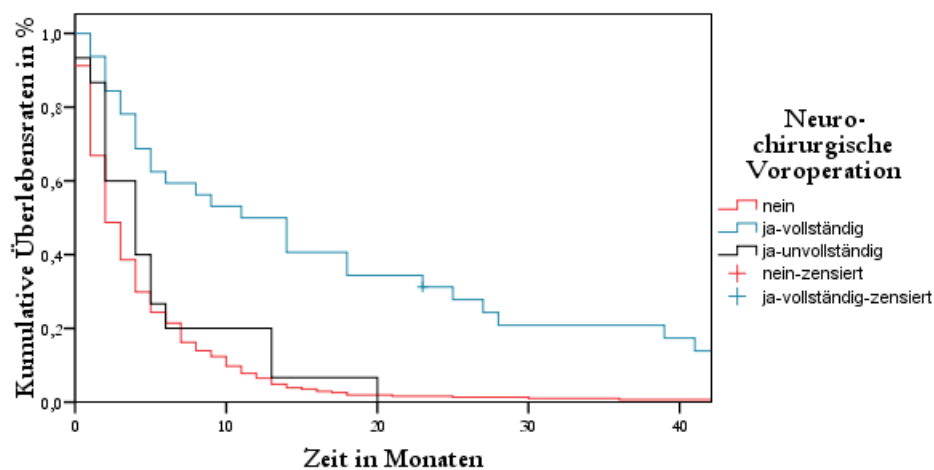


**Abb. 18** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Operation,  $p=0,022$

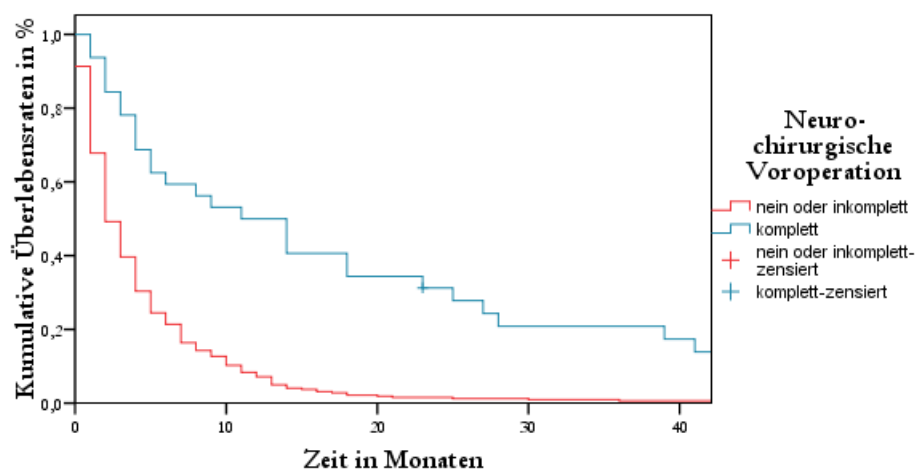
### *Vorausgegangene neurochirurgische Operation*

Erwartungsgemäß zeigen Patienten, deren zerebrale Metastase zuvor neurochirurgisch vollständig reseziert wurde, einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben im Gegensatz zu keiner oder einer unvollständigen Resektion. Letztere wurde bei 15 Patienten durchgeführt um entweder eine histologische Sicherung bei einem bis dahin unbekannten Primärtumor zu erhalten oder um

drohende Komplikationen bei sehr großen oder nekrotischen Metastasen zu verhindern. Diese Patienten überlebten im Mittel 5,533 Monate (median vier Monate). Die 308 nicht operierten Patienten wiesen eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 4,828 und zwei Monaten auf. Beide Überlebenskurven verlaufen dabei fast identisch. Fasst man diese zwei Patientengruppen zu einer zusammen, so zeigen sie ein hoch signifikant schlechteres Überleben (Mittel 4,861, Median zwei Monate) im Vergleich zu den 32 vollständig operierten Patienten mit im Mittel und Median 24,788 und elf Monaten ( $p < 0,001$ ).



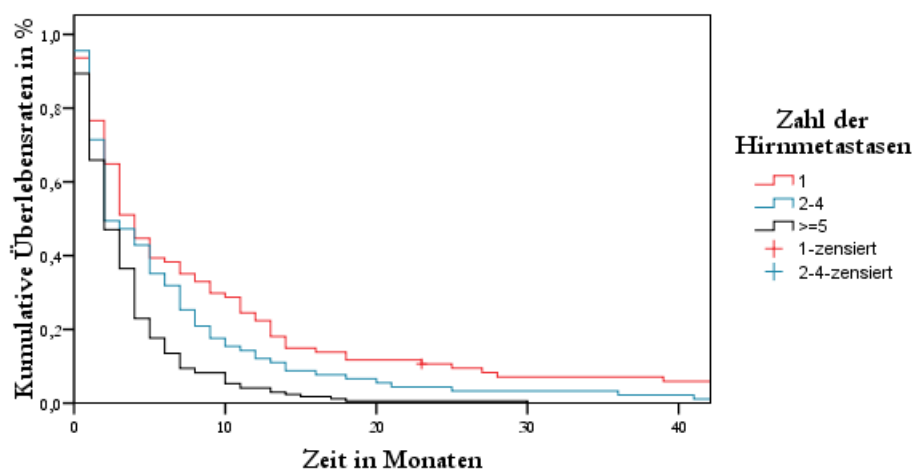
**Abb. 19** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer neurochirurgischen Vortherapie,  $p_{\min} < 0,001$ , max 0,309



**Abb. 20** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der neurochirurgischen Vortherapie,  $p < 0,001$

### 3.2.5. Zahl der Hirnmetastasen und der extrazerebralen Manifestationen

Knapp die Hälfte der bestrahlten Patienten ( $n=170$ ) hatten multiple, das heißt mindestens fünf, Hirnmetastasen. Sie hatten mit 3,494 und 2 Monaten im Mittel und Median die kürzesten Überlebenszeiten. Die 91 Patienten mit zwei bis vier Metastasen überlebten 6,901 beziehungsweise zwei Monate im Mittel und Median. Die besten Überlebenszeiten wiesen die 94 Patienten mit einer singulären Hirnmetastase auf. Sie verstarben im Mittel nach 12,030 und im Median nach vier Monaten. Der Unterschied zu den Patienten mit multiplen Hirnmetastasen war mit  $p<0,001$  hoch signifikant.



**Abb. 21** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Zahl der Hirnmetastasen,  $p$  min  $<0,001$ , max 0,060

#### *Singuläre Hirnmetastasierung*

Innerhalb der Patientengruppe mit einer singulären Hirnmetastase hat die Wahl der Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. 30 Patienten mit einer kompletten neurochirurgischen Metastasenresektion überlebten im Mittel und Median 25,063 und elf Monate im Vergleich zu 5,656 und drei Monaten der 64 Patienten ohne oder mit einer inkompletten Resektion ( $p<0,001$ ). 56 Patienten erhielten eine Dosisaufsättigung der Metastase als Boost nach der Ganzschädelbestrahlung. Auch dieses Subkollektiv weist mit 18,157 beziehungsweise acht Monaten im Mittel und Median hoch signifikant längere Überlebenszeiten als 3,000 und zwei Monate der 38 Patienten ohne Boostbestrahlung auf ( $p<0,001$ ). Ebenfalls statistisch signifikant sind stellvertretend die Einzelparameter Einzeldosis (2,0 Gy versus  $> 2,0$  Gy,  $p<0,001$ ), kontrollierter versus nicht kontrollierter extrakranieller Tumor ( $p=0,004$ ), GPA-Klasse 3,5-4 gegen die restlichen Klassen ( $p$  maximal 0,010) und Rades-Klasse D versus Klasse A bis C

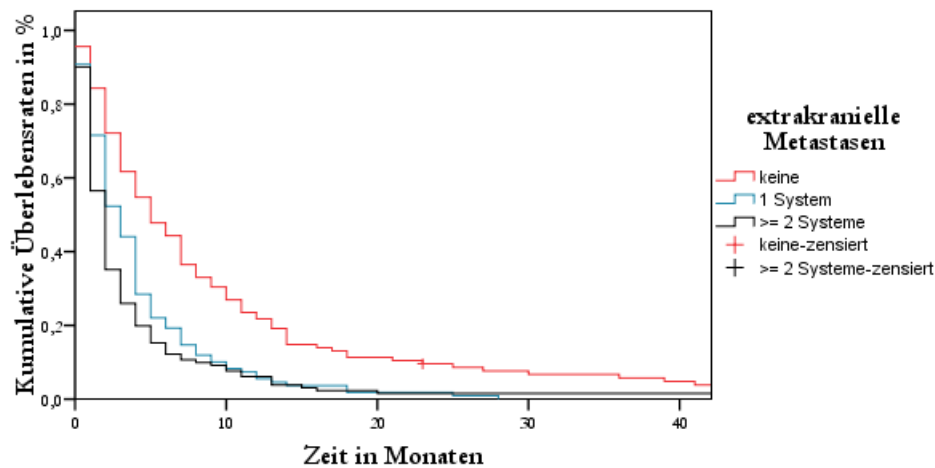
( $p < 0,001$ ). Keinen Einfluss hatte hingegen eine parallele Chemotherapie ( $p = 0,478$ ).

	n	medianes und mittleres Überleben in Monaten		p
Neurochirurgie				
komplett	30	11	25,063	
inkomplett/nein	64	3	5,656	$< 0,001$
Boost-Bestrahlung				
ja	56	8	18,157	
nein	38	2	3,000	$< 0,001$
parallele Chemotherapie				
ja	32	4	8,406	
nein	62	3	13,627	0,478

**Tab. 12** Überleben der 94 Patienten mit einer singulären Hirnmetastase in Abhängigkeit von der Therapie

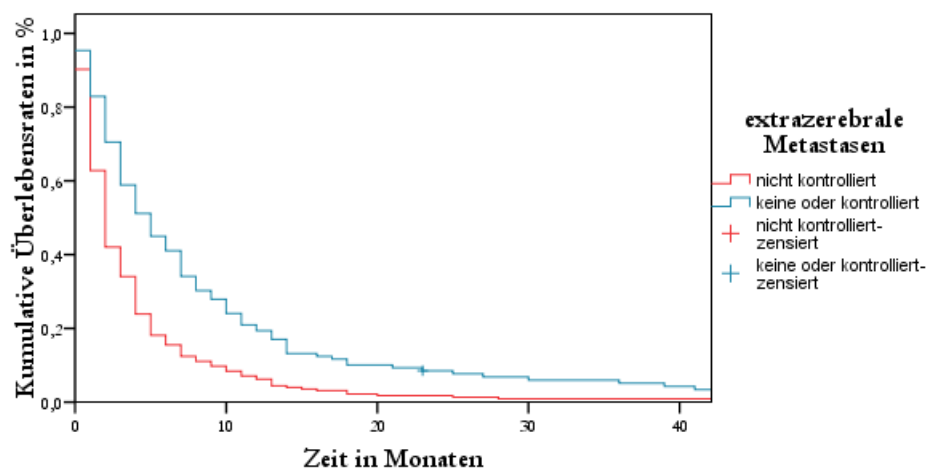
### *Extrakranielle Metastasierung*

Einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben hat die Kontrolle der extrakraniellen Metastasierung. Circa ein Drittel aller Patienten (115 Patienten, 32,4%) hatten eine solitäre und somit ausschließlich zerebrale Metastasierung. Sie wiesen eine mediane Überlebenszeit von fünf Monaten und eine mittlere von 11,155 Monaten auf. Fünf Patienten aus dieser Gruppe gehören zu den noch lebenden. Die übrigen Patienten wiesen extrakranielle Herdsetzungen auf, davon 109 Patienten in einem weiteren Organsystem und 131 Patienten in zwei oder mehr Organsystemen. Sie überlebten im Median und Mittel drei beziehungsweise zwei Monate und 4,211 beziehungsweise 4,725 Monate respektive. Im univariaten Test ist das Überleben der Patienten mit einer solitären und somit ausschließlich zerebralen Metastasierung zu allen extrazerebral metastasierten Patientengruppen hoch signifikant mit  $p < 0,001$ . Zwischen der Metastasierung in ein oder mehr Systeme ist mit  $p = 0,105$  keine Signifikanz zu erkennen. Allerdings ist in der schlechtesten Gruppe wieder der noch lebende Patient mit der längsten Überlebenszeit.



**Abb. 22** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Zahl der extrazerebralen Manifestationen,  $p_{\min} < 0,001$ ,  $p_{\max} 0,105$

Allerdings hatten 14 Patienten kontrollierte extrazerebrale Metastasen. Im Einzelnen handelte es sich dabei zum einen um zwei Patienten, denen die pulmonale beziehungsweise Hautmetastase operativ entfernt wurde. Die übrigen Patienten hatten nach erfolgten systemischen (sieben Patienten), lokalen radio-onkologischen (vier Patienten) oder simultanen Radio-Chemotherapien (ein Patient) entweder diagnostisch keine mehr nachweisbaren oder in zwei gleichwertigen Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten keine progredienten Metastasen. Sie wurden mit den 115 Patienten ohne extrazerebrale Metastasierung in eine Gruppe zusammengefasst und mit den übrigen 226 Patienten verglichen. Mit einer kontrollierten beziehungsweise nicht vorhandenen extrazerebralen Metastasierung werden mittlere und mediane Überlebenszeiten von 10,316 beziehungsweise fünf Monaten erreicht. Im Vergleich dazu überlebt die andere Patientengruppe nur 4,558 beziehungsweise zwei Monate respektive.

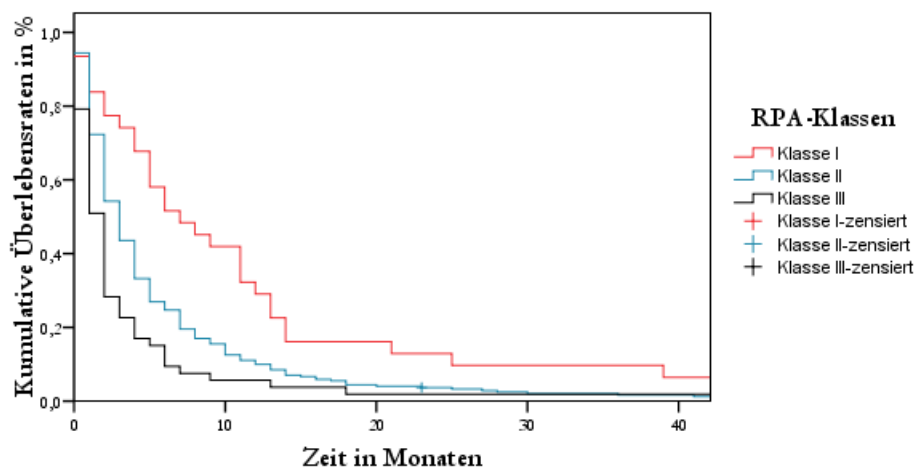


**Abb. 23** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der extrakraniellen Metastasierung,  $p < 0,001$

### 3.2.6. Prognoseklassen

#### 3.2.6.1 RPA-Klassifikation

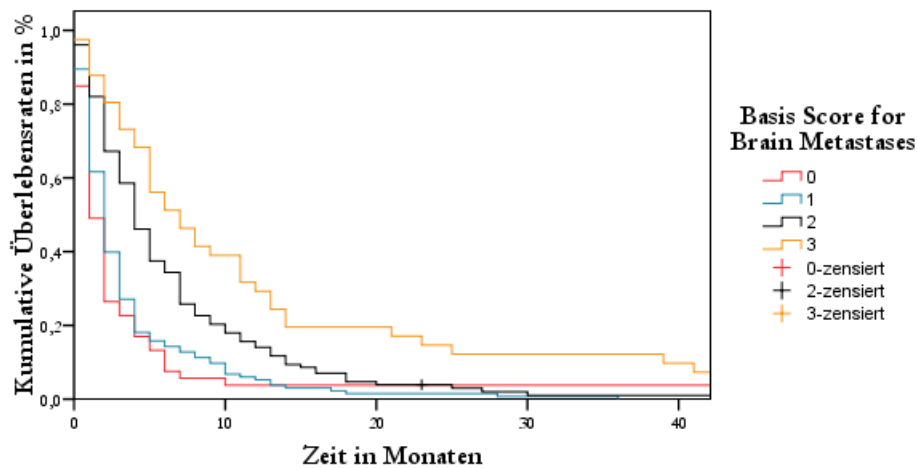
Erwartungsgemäß zeigt sich auch in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Überlebensvorteil zwischen den einzelnen RPA-Klassen. Die längsten Überlebenszeiten hatten die 31 Patienten der Klasse I mit 12,355/sieben Monaten (mittel/median). Die 271 Patienten der Klasse II wiesen Überlebenszeiten von 6,045/drei Monaten und die 53 Patienten der Klasse III 4,660/zwei Monaten auf. Diese Unterschiede konnten trotz der fehlenden Einflüsse der Einzelwerte Alter unter 65 Jahren ( $p=0,203$ ) und kontrollierter Primärtumor ( $p=0,137$ ) nachgewiesen werden.



**Abb. 24** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der RPA-Klassifikation,  $p$  min  $<0,001$ , max  $0,002$

#### 3.2.6.2 Klassifikation nach BS-BM-Score

Die Klassen 0 und 1 mit jeweils 53 und 133 Patienten zeigten keinen Unterschied im Überleben mit  $p=0,419$ . Dabei wies die eigentlich schlechtere Klasse 0 in unserem Kollektiv infolge der darin eingeschlossenen Langzeitüberleber sogar einen höheren geschätzten Mittelwert mit 6,415 Monaten im Gegensatz zu 3,541 Monaten der Klasse 1 auf. Im Median überlebten die Patienten dieser Klassen einen und zwei Monate entsprechend. Im Vergleich zu diesen zwei Klassen hatten die nachfolgenden Klassen 2 und 3 hoch signifikant bessere Überlebenszeiten ( $p<0,001$ ). Die 128 Patienten der Klasse 2 wiesen einen Mittel- und Medianwert von 6,910 und vier Monaten auf, die 41 Patienten der Klasse 3 von 13,317 und sieben Monaten. Dieser Unterschied war auch zwischen diesen beiden Klassen mit  $p=0,004$  sehr signifikant.



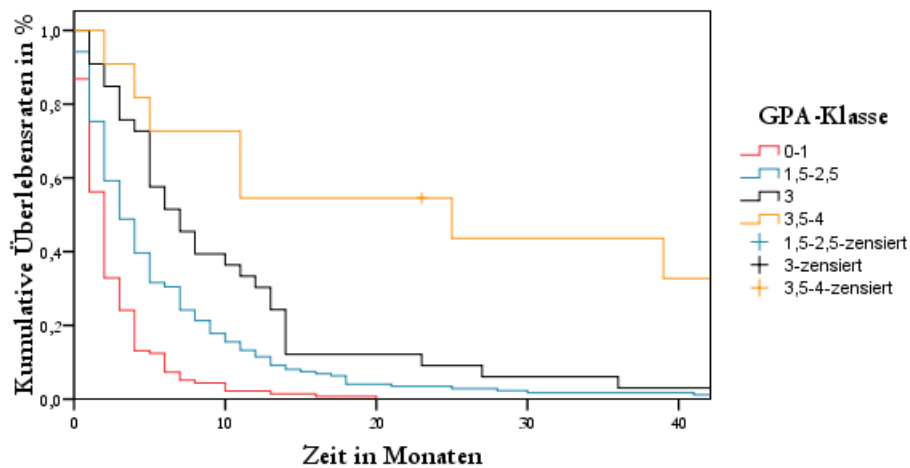
**Abb. 25** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Basis Score für Hirnmetastasen (BS-BM),  $p_{\min} < 0,001$ , max 0,419

### 3.2.6.3 Klassifikation nach GPA

Knapp 88% unserer Patienten werden nach der GPA-Klassifikation den ersten beiden und damit schlechten Gruppen zugeordnet. Die schlechteste Klasse 0-1 (137 Patienten, 38,6%) überlebt im Mittel und Median 2,606 und zwei Monate. Die mit 174 Patienten (49,0%) größte Klasse 1,5-2,5 enthält wiederum zwei der noch lebenden Patienten mit sehr langen Überlebenszeiten und hat dadurch Werte von 6,661 und drei Monaten respektive. 33 Patienten (9,3%) bilden die Klasse 3 mit 10,212 und sieben Monaten und lediglich elf Patienten (3,1%) die Klasse 3,5-4 mit 42,709 beziehungsweise 25 Monaten.

Die erste Klasse ist im Vergleich zu allen anderen die mit dem hoch signifikant schlechtesten Überleben ( $p < 0,001$ ). Auch die anderen Klassen sind signifikant zueinander mit dem schlechtesten Signifikanzlevel von  $p = 0,010$ .

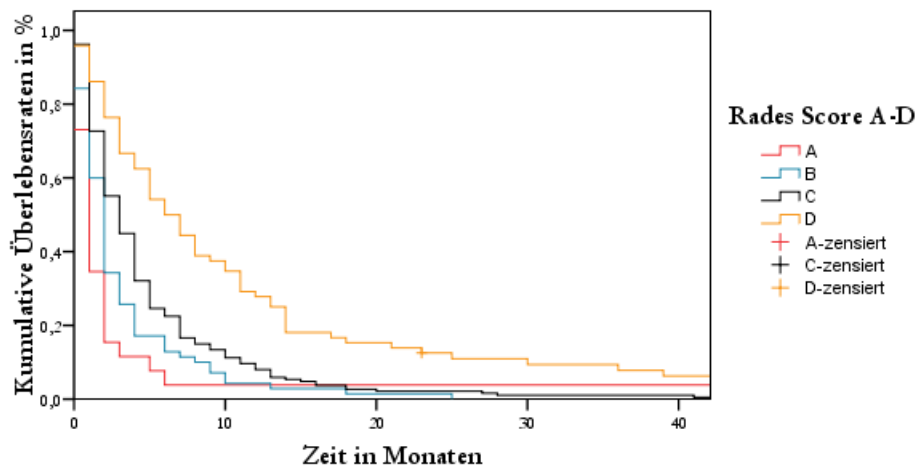




**Abb. 26** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der GPA-Klasse,  $p_{\min} < 0,001$ ,  $p_{\max} 0,010$

### 3.2.6.4 Klassifikation nach Rades

In der 2008 veröffentlichten Klassifikation von Rades et al werden die Klassen aus den Einzelparametern Alter, Karnofsky-Index, Intervall zwischen Primärtumor und Zeitpunkt der Bestrahlung sowie Vorhandensein extrakranieller Metastasen zum Zeitpunkt der Bestrahlung abgeleitet [Rades et al 2008]. Die so gebildeten Gruppen sind in unserer Untersuchung folgenderweise verteilt: 26 Patienten (7,3%) bilden die Klasse A mit einem mittleren und medianen Überleben von 5,808 und einem Monat. Auch in dieser Klassifikation ist der am längsten und noch lebende Patient in dieser eigentlich schlechtesten Gruppe. Die zweite Klasse bilden 70 Patienten (19,7%) mit Überlebenszeiten von 3,171 beziehungsweise zwei Monaten. In der dritten und bei uns größten Gruppe überleben 187 Patienten (52,7%) 5,059 und drei Monate. Die Klasse mit der besten Prognose wird von 72 Patienten (20,3%) gebildet und weist Überlebenszeiten von 14,142 und sechs Monaten auf. Der Unterschied zwischen Klasse A und B ist mit  $p=0,135$  nicht signifikant. Zwischen allen anderen Klassen besteht ein sehr signifikanter Unterschied mit maximal  $p=0,006$ , wobei D hoch signifikant mit  $p<0,001$  zu allen anderen Klassen ist.

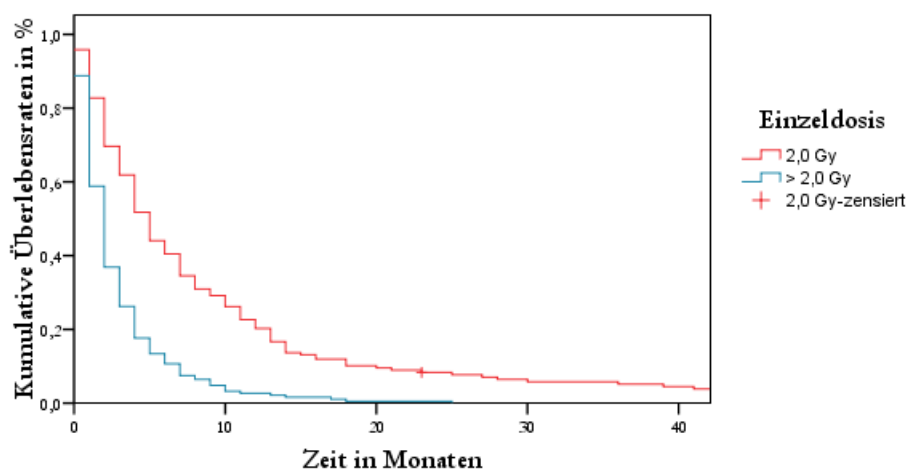


**Abb. 27** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Klassifikation nach Rades,  $p_{\min} < 0,001$ ,  $p_{\max} 0,135$

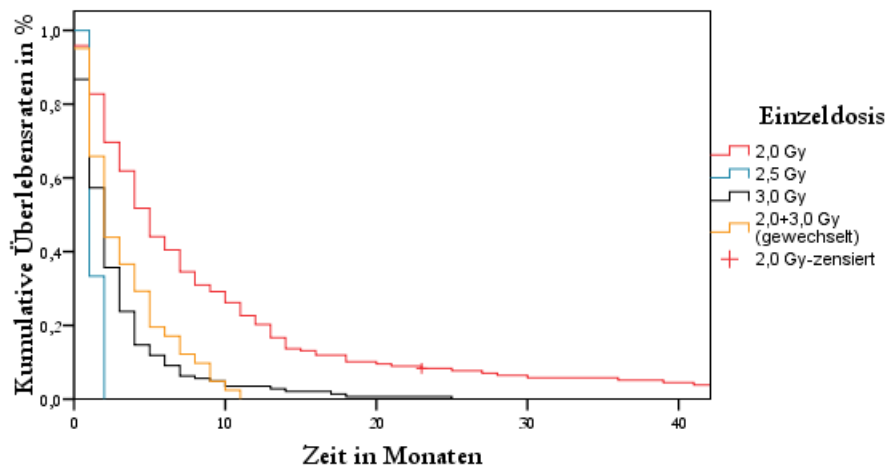
### 3.2.7. Therapie

#### 3.2.7.1 Bestrahlung des Neurokraniums

In der Auswertung des Einflusses der Einzeldosis auf das Überleben findet sich eine klare Trennlinie bei der Dosis 2,0 Gy. 187 Patienten wurden aufgrund ihres Allgemeinzustandes mit einer palliativen Einzeldosis 2,5 oder 3,0 Gy bestrahlt oder wechselten während der Bestrahlung wegen einer Verschlechterung ihres Zustandes oder neu nachgewiesenen oder progredienten Metastasen auf 3,0 Gy. Diese Patientengruppe lebte im Mittel und Median 2,914 und zwei Monate. Die übrigen 168 Patienten wurden mit der Einzeldosis von 2,0 Gy bestrahlt und hatten Überlebenszeiten von 11,282 und fünf Monaten,  $p < 0,001$ .

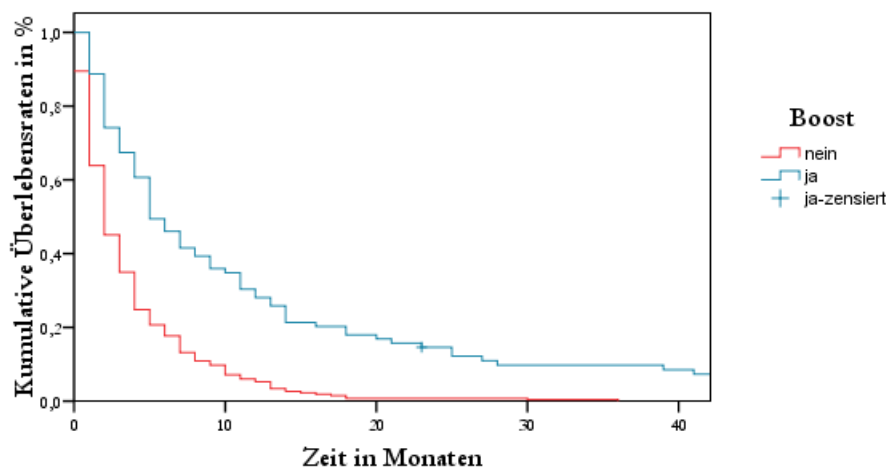


**Abb. 28** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Einzeldosis,  $p < 0,001$

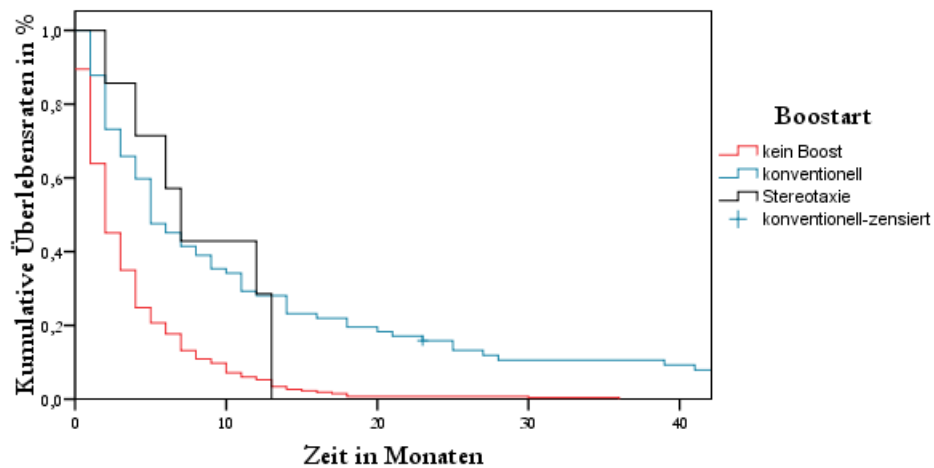


**Abb. 29** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Einzeldosis,  $p \min < 0,001$ ,  $\max 0,287$

266 Patienten erhielten nach der Ganzschädelbestrahlung keine lokale Dosisaufsättigung. Bei 82 Patienten schloss sich hingegen ein Boost in konventioneller und bei sieben Patienten in stereotaktischer Technik an. Die Indikation wurde in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, dem Primärtumor sowie der Anzahl und Größe der Hirnmetastasen gestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl der stereotaktisch bestrahlten Patienten wurde lediglich eine Aufteilung in die Gruppen der Patienten mit und ohne Boost vorgenommen. Dabei zeigte sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit Boost. Sie überlebten im Mittel 16,336 Monate (median fünf Monate) im Gegensatz zu 3,718 Monaten (median zwei Monate) ohne Boost,  $p < 0,001$ .

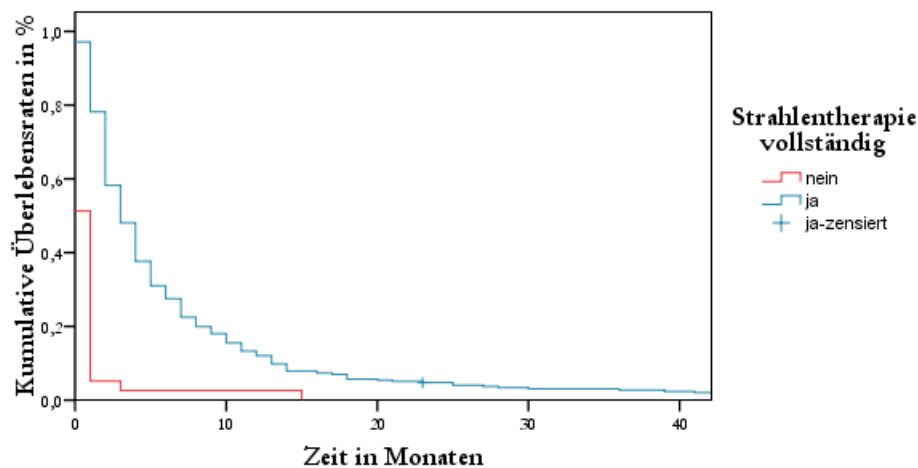


**Abb. 30** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Applikation eines Boostes,  $p < 0,001$



**Abb. 31** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Boostart

Der Vollständigkeit der durchgeführten Strahlentherapie kommt ebenfalls eine große Bedeutung zu. Wurde die Therapie (39 Patienten) vorzeitig beendet, so resultierte daraus eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 0,923 und einem Monat. 316 Patienten erhielten die geplante Bestrahlung vollständig. Ihre medianen und mittleren Werte lagen bei 7,598 und drei Monaten,  $p < 0,001$ .

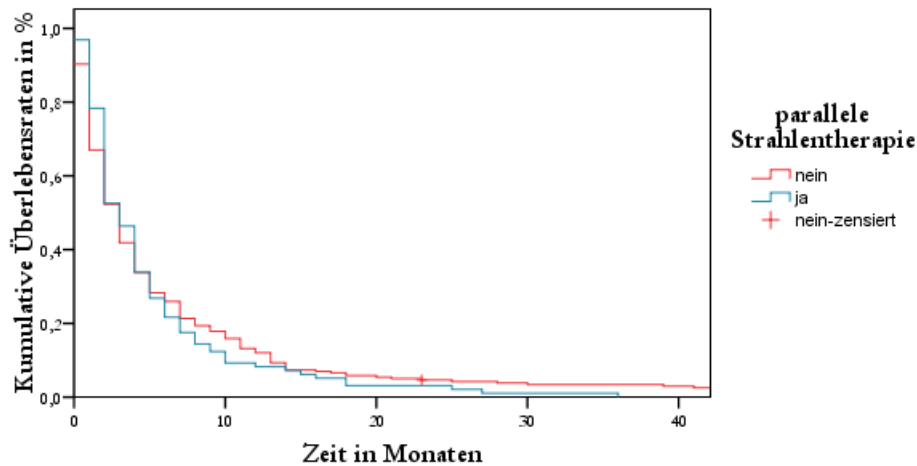


**Abb. 32** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Strahlentherapie,  $p < 0,001$

### 3.2.7.2 Bestrahlung extrakraniell

97 der Patienten erhielten neben der Ganzschädelbestrahlung eine Strahlentherapie weiterer Tumormanifestationen. So wurden beispielsweise Primärtumorregionen bei Progress unter der vorausgegangenen Chemotherapie, bei ausgebildeten oder drohenden Atelektasen bei Lungenkarzinomen oder symptomatische beziehungsweise frakturgefährdete Knochenmetastasen

parallel mit palliativer Zielsetzung bestrahlt. Dieser Umstand übte keinen Einfluss auf das Überleben aus,  $p=0,660$ . Im Mittelwert findet sich zwar ein Unterschied zugunsten der nur am Ganzschädel bestrahlten Patienten (7,626 Monate versus 4,948 Monate). Der Median beträgt aber für beide Gruppen drei Monate.

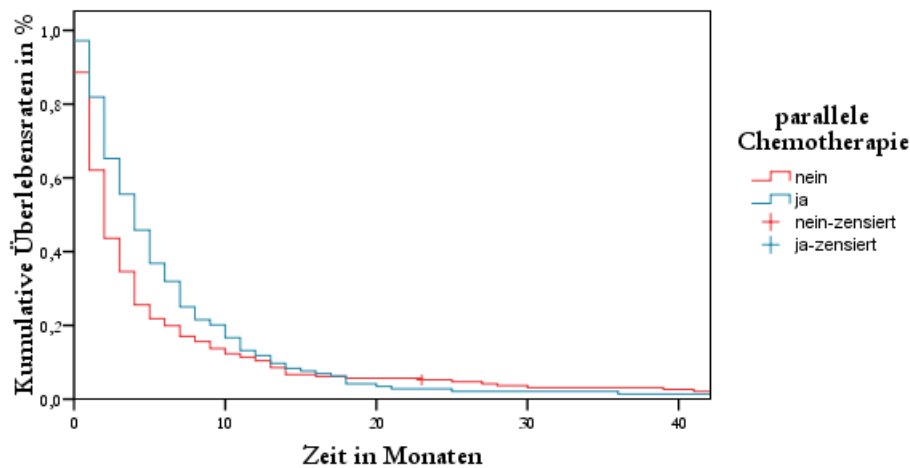


**Abb. 33** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer parallelen Strahlentherapie,  $p=0,660$

### 3.2.7.3 Parallele systemische Therapien

Von den 355 Patienten erhielten 40,6% (144) zusätzlich zu der Bestrahlung eine Chemotherapie in Form eines alternierenden oder simultanen Konzeptes. Die Kombination versprach bei extrazerebraler Tumormanifestation einen gleichzeitigen systemischen Effekt und eine lokale Wirkung bei Liquorpenetration der eingesetzten Substanz.

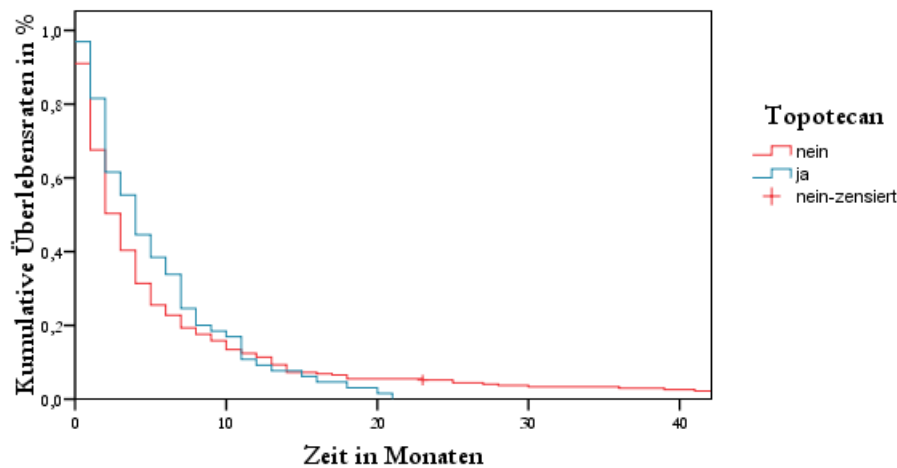
Die Patienten mit einer parallelen Chemotherapie zeigten längere mittlere und mediane Überlebenszeiten (7,201/vier Monate) gegenüber den Patienten mit einer alleinigen Bestrahlung (6,270/zwei Monate),  $p=0,014$ .



**Abb. 34** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer parallelen Chemotherapie,  $p=0,014$

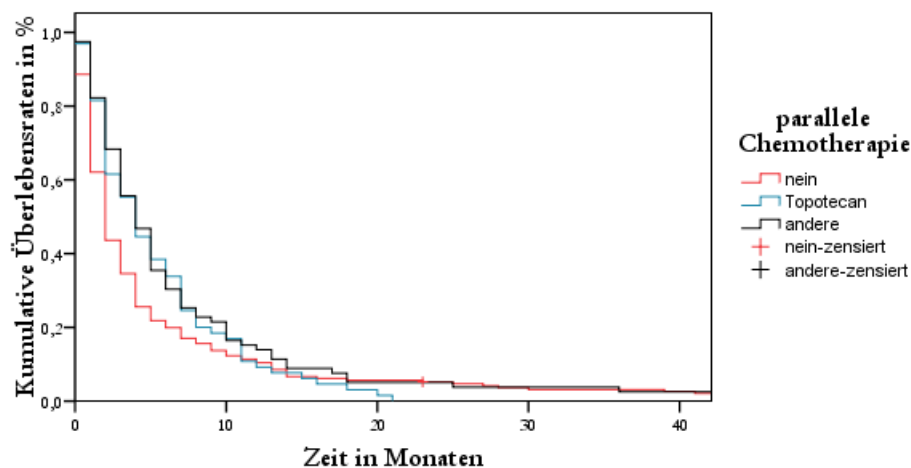
Das Chemotherapeutikum Topotecan hat nachweislich eine gute Liquorgängigkeit [Sung et al 1994, Baker et al 1996] und erreicht dadurch ausreichend hohe Wirkstoffspiegel. Außerdem konnte eine systemische Wirkung beim Mamma- und Lungenkarzinom nachgewiesen werden [SCLC: von Pawel et al 1999, von Pawel 2003, Ardissoni et al 2003, NSCLC: Graham et al 1996, Stewart 2004, Mammakarzinom: Chang et al 1995, Goldschmidt et al 1997]. In primären Studien zur alleinigen Chemotherapie bei Hirnmetastasen eines Kleinzelligen Lungenkarzinoms konnten Ansprechraten von 33 – 63% erzielt werden [Ardissoni et al 1997, Schütte et al 1999, Korfel und Thiel 2002, zusammengefasst in Wong und Berkenblit 2004]. Ähnliche Ergebnisse gibt es für die alleinige Chemotherapie bei Hirnmetastasen eines primären Mammakarzinoms [Oberhoff et al 2001]. Basierend auf den so gewonnenen Daten folgten Studien zur kombinierten Radiochemotherapie [Kocher et al 2005, Hedde et al 2007]. In einer eigenen Phase-II-Studie konnten gute Erfahrungen mit der Dauerinfusion von Topotecan parallel zu einer Ganzschädelbestrahlung mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40,0 Gy, gegebenenfalls ergänzt um einen Boost, gewonnen werden. Die empfohlene Dosis betrug  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  [Grüschow et al 2002].

Für die hier ausgewerteten 65 Patienten mit einer parallelen Topotecan-Therapie konnte hingegen kein Überlebensvorteil ausgemacht werden. Sie wiesen im Mittel sogar schlechtere Zeiten mit 5,508 Monaten gegenüber 7,169 Monaten der Patienten ohne Topotecan auf. Allerdings waren im Median vier Monate gegenüber drei Monaten nach Kaplan-Meier errechnet worden. Keiner der langzeitüberlebenden Patienten hat Topotecan erhalten.



**Abb. 35** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer Chemotherapie mit Topotecan,  $p=0,414$

Vergleicht man die Patienten ohne eine parallele systemische Chemotherapie mit denen, die Topotecan oder ein anderes Zytostatikum erhielten, so unterscheiden sie sich im mittleren Überleben mit 6,270, 5,508 und 8,595 Monaten respektive. Wenn auch kein Signifikanzunterschied zwischen Topotecan zu einem anderen Zytostatikum ( $p=0,467$ ) oder zu keiner Chemotherapie ( $p=0,157$ ) besteht, so gibt es eine Signifikanz zwischen keiner und einer Topotecan-verschiedenen Chemotherapie mit  $p=0,018$ . Im Median überlebten die zwei Gruppen mit einer Chemotherapie vier Monate im Vergleich zu zwei Monaten ohne Chemotherapie.



**Abb. 36** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Art der parallelen Chemotherapie,  $p \text{ min } 0,018, \text{ max } 0,467$

### 3.3. Tabellarische univariate Analyse

	n	medianes und mittleres Überleben in Monaten		p
Geschlecht				
männlich	212	3	7,849	0,702
weiblich	143	3	5,469	
Alter				
≤ 59 Jahre	166	3	8,877	0,029
> 59 Jahre	189	2	4,831	
Karnofsky-Index				
< 70 %	53	2	4,660	<0,001
≥ 70 %	302	3	6,936	
≤ 70 %	134	2	4,851	≤70 zu allen max 0,006
80 %	100	3	5,240	
90 %	100	4	7,360	
100 %	21	5	18,889	
RPA-Klasse				
I	31	7	12,355	max 0,002
II	271	3	6,045	
III	53	2	4,660	
BS-BM-Klassen				
0	53	1	6,415	3 und 2 zu allen <0,001
1	133	2	3,541	
2	128	4	6,910	
3	41	7	13,317	
GPA-Klassen				
0 - 1	137	2	2,606	max 0,007
1,5 - 2,5	174	3	6,661	
3	33	7	10,212	
3,5 – 4,5	11	25	42,709	



	n	medianes und mittleres Überleben in Monaten	p
Klassifikation nach Rades			
A	26	1 5,808	
B	70	2 3,171	
C	187	3 5,059	D zu allen
D	72	6 14,142	<0,001
Primärtumor			
Lungenkarzinom	224	3 5,478	
Mammakarzinom	48	4 5,875	
andere	83	2 10,308	min 0,400
Kontrolle des Primums ja	176	3 6,381	
nein	179	2 6,466	0,137
Intervall Primärtumor-Hirnmetastasierung			
≤ 7 Monate	190	3 6,887	
> 7 Monate	165	3 5,848	0,810
Vorthherapie			
Chemotherapie ja	229	3 4,860	
nein	126	3 9,797	0,014
Bestrahlung ja	157	2 4,682	
nein	198	3 8,627	0,099
Operation ja	175	3 7,898	
nein	180	2 5,450	0,022
Neurochirurgie komplett	32	11 24,788	
inkomplett/nein	15/308	2 4,861	<0,001
Zahl der Hirnmetastasen			
1	94	4 12,030	
2-4	91	2 6,901	
≥ 5	170	2 3,494	<0,001
extrakranielle Metastasierung			
nein	115	5 11,155	
1 Organsystem	109	3 4,211	(nein zu ja)
≥2 Organsysteme	131	2 4,725	<0,001
kontrolliert oder keine	129	5 10,316	
nicht kontrolliert	226	2 4,558	<0,001

		n	medianes und mittleres Überleben in Monaten		p
Bestrahlung Neurokranium					
Einzeldosis	2,0 Gy	168	5	11,282	<0,001
	> 2,0 Gy	187	2	2,914	
komplett	ja	316	3	7,598	<0,001
	nein	39	1	0,923	
Boost	ja	89	5	16,336	<0,001
	nein	266	2	3,718	
parallele Therapie					
Bestrahlung	ja	97	3	4,948	0,660
	nein	258	3	7,626	
Chemotherapie	ja	144	4	7,201	0,014
	nein	211	2	6,270	
Hormontherapie	ja	38	4	6,632	0,128
	nein	317	3	6,893	
Bisphosphonattherapie	ja	45	2	3,778	0,080
	nein	310	3	7,313	
ambulante/stationäre Behandlung					
Therapieende	stationär	223	2	<0,001	<0,001
	ambulant	132	4	9,688	

**Tab. 13** univariate Analyse

### 3.4. Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse werden alle Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,25$  erreicht haben und zusätzlich der Faktor Alter zum Zeitpunkt der Ganzschädelbestrahlung.

Im Einzelnen handelt es sich um folgende patienten-, tumor- und therapiespezifische Faktoren:

- |                    |   |
|--------------------|---|
| Patientenabhängig: | <ul style="list-style-type: none"><li>- Alter (allgemein)</li><li>- Alter (<math>\leq 59</math> Jahre oder <math>&gt; 59</math> Jahre)</li><li>- Karnofsky-Performance-Status (allgemein und <math>&lt; 70\%</math> oder <math>\geq 70\%</math>)</li></ul>  |
| Tumorabhängig:     | <ul style="list-style-type: none"><li>- Primärtumorklassifikation (T-Kategorie)</li><li>- Primärtumorkontrolle</li><li>- vorausgegangene Chemotherapie</li><li>- vorausgegangene Strahlentherapie</li><li>- vorausgegangene Tumoroperation (allgemein)</li><li>- vorausgegangene neurochirurgische Operation und ihre Vollständigkeit</li><li>- Zahl der Hirnmetastasen</li><li>- Vorhandensein einer simultanen extrazerebralen Metastasierung</li><li>- Kontrolle der extrazerebralen Metastasierung</li><li>- parallele Bisphosphonattherapie und parallele Hormontherapie</li></ul> |
| Gemischt:          | <ul style="list-style-type: none"><li>- RPA-Klasse</li><li>- BS-BM-Klasse</li><li>- GPA-Klasse</li><li>- Rades-Score</li><li>- Radiotherapie vollständig</li><li>- Boost</li><li>- Therapieende stationär oder ambulant</li></ul>   |
| Therapieabhängig:  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Einzeldosis (2,0 Gy oder <math>&gt; 2,0</math> Gy)</li><li>- Einzeldosis (2,0 Gy oder 2,5 Gy oder 3,0 Gy oder gewechselt)</li><li>- parallele Chemotherapie und Art der parallelen Chemotherapie</li></ul>  |

In der multivariaten Regressionsanalyse wird die Beziehung der abhängigen Variable Überlebenszeit ab Therapie von den oben genannten unabhängigen Faktoren unter der Berücksichtigung, dass die unabhängigen Merkmale untereinander korrelieren könnten, überprüft. In unserer multivariaten linearen Analyse ergeben sich Signifikanzen für die Parameter Alter zum Zeitpunkt der Ganzschädelbestrahlung, Primärtumorklassifikation (T-Kategorie),

vorausgegangene Chemotherapie, Vollständigkeit der vorausgegangenen neurochirurgischen Operation, Applikation einer lokalen Dosisaufsättigung (Boost), die Höhe der Einzeldosis der Ganzhirnbestrahlung (2 Gy versus > 2 Gy) und die GPA-Klasse.

Parameter	univariate Analyse	multivariate Analyse
Alter zu Therapiebeginn	nicht signifikant (n.s.)	signifikant
Alter < oder $\geq$ 60 Jahre	signifikant	n.s.
Karnofsky-Index allgemein	signifikant	n.s.
Karnofsky-Index < oder $\geq$ 70 %	signifikant	n.s.
T-Kategorie	signifikant	signifikant
vorausgegangene Chemotherapie	signifikant	signifikant
vorausgegangene Tumoroperation allgemein	signifikant	n.s.
vorausgegangene neurochirurgische Operation	signifikant	n.s.
Vollständigkeit der neurochirurg. Operation	signifikant	signifikant
Zahl der Hirnmetastasen	signifikant	n.s.
extrakranielle Metastasierung	signifikant	n.s.
Kontrolle der extrakraniellen Metastasierung	signifikant	n.s.
RPA-Klasse	signifikant	n.s.
BS-BM-Klasse	signifikant	n.s.
GPA-Klasse	signifikant	signifikant
Rades-Score	signifikant	n.s.
Vollständigkeit der Strahlentherapie	signifikant	n.s.
Boost ja/nein	signifikant	signifikant
Therapieende ambulant oder stationär	signifikant	n.s.
Einzeldosis 2,0 oder > 2,0 Gy	signifikant	signifikant
Einzeldosis allgemein	signifikant	n.s.
parallele Chemotherapie	signifikant	n.s.
Art der parallelen Chemotherapie	signifikant	n.s.

**Tab. 14** Signifikanz der Einzelparameter in der uni- und multivariaten Analyse

In der schrittweisen Cox-Regressionsanalyse wurden die oben genannten Faktoren zur Berechnung der Signifikanz und Bestimmung der Hazard-Ratio berücksichtigt. In dieser Auswertung ergaben sich ebenfalls statistische Signifikanzen für die Parameter T-Kategorie, Vollständigkeit der neurochirurgischen Operation, GPA-Klasse, Vollständigkeit der

Strahlentherapie, Boost ja/nein und Einzeldosis 2,0 Gy oder größer und zusätzlich für die parallele Chemotherapie aber nicht für die vorausgegangene Chemotherapie.

Vergleichsparameter	n	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz p
T-Klasse				
unbekannt	15	1,000		
T1	44	1,589	0,831 - 3,039	0,162
T2	112	1,793	0,973 - 3,306	0,061
T3	85	2,426	1,299 - 4,532	0,005
T4	99	2,629	1,420 - 4,869	0,002
Neurochirurgie				
keine oder inkomplett	323	1,000		
komplett	32	0,542	0,328 - 0,897	0,017
GPA-Klasse				
0-1	137	3,032	1,261 - 7,291	0,013
1,5-2,5	174	2,121	0,911 - 4,942	0,081
3	33	1,943	0,813 - 4,644	0,135
3,5-4	11	1,000		
Strahlentherapie				
unvollständig	39	1,000		
vollständig	316	0,269	0,186 - 0,389	<0,001
Boost				
nein	266	1,000		
ja	89	0,721	0,534 - 0,974	0,033
Einzeldosis				
2,0 Gy	168	1,000		
> 2,0 Gy	187	1,514	1,162 - 1,971	0,002
parallele Chemotherapie				
nein	211	1,000		
ja	144	0,754	0,593 - 0,959	0,022

**Tab. 15** Hazard-Ratio nach Coxregression

## 4. Diskussion

### 4.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

Die in dieser Auswertung untersuchten Patientendaten entsprechen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung den in der Literatur angegebenen Daten anderer Studien. Das mediane Alter lag in der vorliegenden Arbeit bei 59 Jahren. Das Verhältnis Frauen zu Männern betrug 1:1,5. Auch die 1292 von Lagerwaard et al ausgewerteten Patienten wiesen ein medianes Alter von 59 Jahren auf, bei einem Verhältnis 1:1,7 [Lagerwaard et al 1999]. In anderen Arbeiten lag das mediane Alter ebenfalls zwischen 57 und 60 Jahren [Nieder et al 2000; Andrews et al 2004, Rades et al 2008; Saito et al 2006].

Hirnmetastasen sind vorrangig durch ein primäres Lungenkarzinom (18 - 65%), ein Mammakarzinom (15 -20%), uro-genitale Tumoren oder das maligne Melanom (je 5 – 10%) bedingt [Weller 2005]. Diese Primärtumorarten sind wiederum die häufigsten Krebserkrankungen. Laut der Schätzung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. werden 2004 in Deutschland Krebsneuerkrankungen bei Frauen zu 27,8% auf das Mammakarzinom, zu 17,5% auf einen malignen Darmtumor, zu 6,4% auf ein Lungenkarzinom und zu 4,1% auf ein Malignes Melanom entfallen. Männer erkranken prozentual mit 25,4% an einem Prostatakarzinom, mit 16,2% an einem malignen Darmtumor, mit 14,3% an einem Lungenkarzinom und mit 2,8% an einem Malignen Melanom. Die geschätzten Daten für das Jahr 2008 in den USA sind ähnlich mit 26% Brustkrebs, 14% Lungenkarzinomen, 10% Karzinomen des Kolons oder Rektums und 4% Malignen Melanomen für Frauen sowie 25% Prostatakarzinom, 15% Lungenkrebs, 10% Darmkrebs und 5% Malignen Melanomen für Männer [Robert Koch-Institut 2008; Jemal et al 2008].

Entsprechend war in unserem Patientenkollektiv das Lungenkarzinom mit 224 Fällen, gefolgt vom Mammakarzinom mit 48 Patientinnen, die häufigste Ursache für die zerebrale Herdsetzung. Auch diese Verteilung entspricht der anderer Arbeiten [Lagerwaard et al 1999; Nieder et al 2000].

### 4.2. Therapie

Prinzipiell stehen für die Therapie von Hirnmetastasen neben der symptomatischen Behandlung die Optionen Operation, Radiochirurgie, fraktionierte perkutane Strahlentherapie und Chemotherapie zur Verfügung. Diese Verfahren können einzeln oder in unterschiedlichen Kombinationen zur Anwendung gelangen.

Infolge der intrakraniellen Drucksteigerung können die Patienten verschiedenste klinische Symptome inklusive zerebralorganischer Anfälle entwickeln. Daher steht meist der Einsatz von Steroiden zur Reduktion des Hirnödems primär im Vordergrund. Damit kann eine, wenn auch nur zeitlich begrenzte, Besserung des neurologischen Status bei bis zu 82% der Patienten erreicht werden [Borgelt et al 1980]. Die generelle Therapie mit Antikonvulsiva wird nicht empfohlen [Cohen et al 1988]. Unumstritten ist ihr Einsatz bei symptomatischen Patienten, da eine Wirkung bei bis zu 90% der Patienten beobachtet werden kann [Borgelt 1980]. Ein randomisierter Vergleich zwischen der symptomatischen Therapie und der Ganzschädelbestrahlung fehlt bisher. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung oder in einem schlechten Karnofsky-Index ist daher eine alleinige supportive Therapie möglicherweise ausreichend.

Die perkutane Ganzschädelbestrahlung stellt die Standardtherapie bei multiplen Hirnmetastasen dar. Ein klinisches Ansprechen bis zu 90% wurde berichtet [Übersicht in Weller 2003]. Entsprechend zeigen auch die durchgeführten diagnostischen Verfahren eine Rückbildung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Jedoch kommt es in über 50% der Fälle zu einem intrazerebralen Rezidiv. Die medianen Überlebenszeiten sind dementsprechend mit drei bis vier Monaten sehr gering [Falk et al 1985, Flentje et al 1989, Sauer und Pruy 1986]. Die Metastasen der verschiedenen Primärtumorarten reagieren unterschiedlich gut auf eine Strahlentherapie. Das beste Ansprechen zeigen Patienten mit einem Keimzelltumor. Unser mit 117 Monaten am längsten und noch lebende Patient litt primär ebenfalls an einem Keimzelltumor. Klein- oder Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome und Mammakarzinome sprechen ebenfalls gut an. Deutlich schlechtere Remissionen zeigen Patienten mit einem Malignen Melanom, einem urogenitalen oder gastro-intestinalen Tumor. Letztere sollten daher bei Erfüllen bestimmter, unten genannter Kriterien eher einer stereotaktischen Bestrahlung zugeführt werden.

Für die Ganzhirnbestrahlung wurden bisher unterschiedliche Dosierungsschemata eingesetzt und analysiert. Die RTOG führte dazu mehrere prospektive Untersuchungen mit mehr als 2000 Patienten durch. Dabei konnte kein Vorteil einzelner Dosierungen bezüglich des Überlebens, der neurologischen Funktion oder der Symptomkontrolle erbracht werden [Borgelt et al 1980, Kurtz et al 1981, Hendrickson 1983, Komarnicky et al 1991, Priestman 1996].

Studienjahr	n	Gy/Fraktionen	medianes Überleben (Wochen)
RTOG 1971-1973	227	40/20	16
	233	40/15	18
	217	30/15	18
	233	30/10	21
RTOG 1973-1976	447	20/5	15
	228	30/10	15
	227	40/15	18
RTOG 1979-1983	193	30/10	19
	200	30/15	18

**Tab. 16** Dosis- und Fraktionierungsschemata der verschiedenen RTOG-Studien zur Ganzschädelbestrahlung [Chang et al 2007]

Patienten unseres Kollektives erhielten in 9,9% (35 Patienten) weniger als 30 Gy, dass heißt eine unvollständige Strahlentherapie wegen Therapieabbruch. 170 Patienten, entsprechend 47,9%, erzielten eine Gesamtdosis von mindestens 40 Gy und die restlichen 150 Patienten (42,2%) eine Dosis zwischen 30 und 39 Gy. Der Unterschied aller Gesamtdosisklassen ist untereinander hoch signifikant mit  $p < 0,001$ .

Gesamtdosis (Gy)	n	Prozent (%)	medianes Überleben (Monate)	mittleres
< 30	35	9,9	1	0,657
30 bis < 40	150	42,2	2	3,000
≥ 40	170	47,9	3	11,553

**Tab. 17** Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis,  $p < 0,001$

Auch wenn 30 Gy mit einer Einzeldosis 3,0 Gy dem Schema 20 x 2,0 Gy in den oben genannten prospektiven Studien bezüglich des Überlebens äquivalent sind, überleben unsere 74 Patienten mit einer Einzeldosis 3,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis 30 Gy nur 2,730 und zwei Monate im Mittel und Median gegenüber entsprechenden 6,620 und vier Monaten der 71 Patienten mit einer Gesamtdosis 40 Gy á 2,0 Gy Einzeldosis. Das ist mit  $p < 0,001$  statistisch hoch signifikant. In unserer retrospektiven, nicht randomisierten Auswertung hatten Patienten mit der Einzeldosis 2,0 Gy ein signifikant besseres Überleben als die mit einer Einzeldosis  $\geq 2,5$  Gy. Die Wahl der Dosis hing dabei von verschiedenen anderen Faktoren wie Allgemeinzustand, Tumorlast, Kontrolle des extrakraniellen Tumors oder einer geplanten simultanen Chemotherapie ab.



Mehrere Untersuchungen, die Wirksamkeit der Strahlentherapie durch den Einsatz radiosensibilisierender Substanzen zu verbessern, brachten bisher noch nicht den gewünschten Erfolg. So soll Efaproxiral durch die verbesserte Freisetzung des Sauerstoffs vom Hämoglobin und den erhöhten Sauerstoffpartialdruck hypoxische Tumoreareale strahlenempfindlicher machen. Eine einzige prospektive Studie von Shaw et al wies 2003 bei 57 untersuchten Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil nach [Shaw et al 2003]. Allerdings konnten Suh et al in einer Phase-III-Studie 2006 diese Ergebnisse nicht bestätigen [Suh et al 2006]. Auch andere Pharmazeutika wie Motexafin-Gadolinium [Mehta et al 2003], Metronidazol [Eyre 1984, Aiken et al 1984], Lonidamin [DeAngelis et al 1989] und Misonidazol [Komarnicky et al 1991] verbessern in den bisherigen Untersuchungen nicht das Überleben, den Karnofsky-Index, die Lebensqualität oder die Zeit bis zur neurologischen Progression im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung [Übersicht in Mehta et al 2005].

Lokale kleinvolumige Therapieverfahren für Hirnmetastasen sind die Operation und die Radiochirurgie. Für diese müssen strenge Indikationen beachtet werden. So ist die Zahl der Metastasen auf eine bis maximal drei begrenzt, der Patient muss sich in einem guten Allgemeinzustand befinden und der extrazerebrale Tumor sollte beherrscht sein. Für eine Operation müssen die Herde gut zugänglich und ohne schwerwiegende Folgen operabel sein. Für die stereotaktische Bestrahlung sollte der maximale Metastasendurchmesser zusätzlich kleiner als vier Zentimeter sein. Diese Voraussetzungen treffen insgesamt nur für wenige Patienten zu. So können in diesem selektierten Patientengut Überlebenszeiten von zehn bis 14 Monaten im Median erreicht werden. Die stereotaktische Bestrahlung hat sich insbesondere bei Hypernephrom- und Melanommetastasen bewährt, die bislang kaum durch eine Ganzhirnbestrahlung beeinflussbar waren. Allerdings lösen sowohl Stereotaxie als auch Operation nicht die Probleme bei Mammakarzinomen oder Lungenkarzinomen, die häufig multiple Hirnmetastasen und oder zusätzliche Fernmetastasen aufweisen, so dass sich daraus bereits eine schlechtere Prognose der Patienten ergibt.

Mit der Frage des Effektes einer zusätzlichen Ganzschädelbestrahlung nach einer kompletten neurochirurgischen Metastasenresektion einer singulären Hirnmetastase eines soliden, nicht kleinzelligen Primums setzten sich Patchell et al 1998 auseinander. 95 Patienten mit limitierter systemischer Erkrankung wurden in eine Gruppe mit einer postoperativen Bestrahlung mit 28 Fraktionen á 1,8 Gy (49 Patienten) oder eine Beobachtungsgruppe (46 Patienten) randomisiert. In ersterer traten signifikant seltener und später intrazerebrale Rezidive sowohl in der operierten Region als auch im übrigen Hirnparenchym auf ( $p$  maximal  $< 0,01$ ). Außerdem verstarben die

Patienten seltener an einem „neurologisch bedingten“ Tod, definiert als stabile systemische Erkrankung und progressive neurologische Dysfunktion ( $p=0,003$ ). Allerdings konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben und in der Zeit der funktionellen Unabhängigkeit, gemessen am Karnofsky-Index, nachgewiesen werden [Patchell et al 1998].

Einen ähnlichen Ansatz untersuchten Aoyama et al in einer prospektiven Studie an 132 Patienten mit maximal vier Hirnmetastasen bis maximal drei Zentimeter Durchmesser ebenfalls solider, nicht kleinzelliger Tumoren, die sich einer Radiochirurgie unterzogen. 65 Patienten wurden zuvor mit  $10 \times 3,0$  Gy am Ganzhirn bestrahlt, während die übrigen 67 Patienten anschließend nur nachbeobachtet wurden. Die Dosis der Stereotaxie war abhängig von der Größe der Metastase und wurde im Kombinationsarm um 30% reduziert. Auch in dieser Arbeit waren durch die Kombination die lokale Kontrolle besser und eine Salvagetherapie seltener nötig, während sich kein Unterschied im Gesamtüberleben, in der Toxizität und im Erhalt der neurologischen Funktion fand [Aoyama et al 2006].

In Kenntnis dieser beiden Studien untersuchten Kocher et al in der prospektiv randomisierten EORTC 22952-26001-Studie Patienten mit maximal drei Hirnmetastasen in gutem Allgemeinzustand (WHO Grad 0 – 2) mit einer stabilen systemischen, soliden Tumorerkrankung. Von November 1996 bis November 2007 konnten 359 Patienten rekrutiert werden, die in 199 Fällen primär radiochirurgisch und in 160 Fällen primär operativ behandelt wurden. Jeweils vor der Radiochirurgie und nach der Operation erfolgte die Randomisation in die Arme Nachbeobachtung (179 Patienten) oder anschließende Ganzschädelbestrahlung (180 Patienten). In der Auswertung zeigte sich wiederum kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (10,7 versus 10,9 Monate,  $p=0,89$ ) und in der medianen Zeit der funktionalen Unabhängigkeit, gemessen an der Verschlechterung des Allgemeinzustandes um Stufe 2 des WHO Grades, dem primären Endziel der Studie (10,0 versus 9,5 Monate,  $p=0,71$ ). Allerdings konnte durch die Ganzhirnbestrahlung die intrakranielle Progression, sowohl allgemein als auch im Bereich der initial behandelten Region, statistisch signifikant gesenkt werden. Außerdem traten Todesfälle infolge eines intrakraniellen Therapieversagens, 28% in der am Ganzhirn bestrahlten Gruppe gegenüber 44% in der Beobachtungsgruppe, statistisch signifikant seltener auf [Kocher et al 2011].

Drei randomisierte Studien überprüften den Einfluss der Operation zusätzlich zu einer Ganzschädelbestrahlung bei Vorliegen einer singulären Hirnmetastase. Patchell et al untersuchten insgesamt 48 Patienten mit einem medianen Karnofsky-Index von 90%, von denen 77% ein Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom als Primum aufwiesen. Durch die kombinierte Therapie

konnten das mediane Überleben signifikant von 15 Wochen auf 40 Wochen und die funktionale Unabhängigkeit verbessert sowie die Lokalrezidivrate gesenkt werden [Patchell et al 1990]. Diese Daten konnten Noordijk et al in ihrer Untersuchung an 63 Patienten bestätigen. Den größten Überlebensvorteil hatte die Patientengruppe mit einer kontrollierten extrakraniellen Tumorerkrankung [Noordijk et al 1994]. Mintz et al konnten hingegen bei ihren 84 untersuchten Patienten mit einem ähnlich guten Performance-Status keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben nachweisen. Allerdings waren in dieser Studie mehr Patienten mit einem unkontrollierten extrazerebralen Tumor eingegangen [Mintz et al 1996]. Somit erbrachten die drei Studien einen Vorteil für die Operation im Management einer singulären Hirnmetastase für Patienten mit einem guten Karnofsky-Index und einer kontrollierten extrakraniellen Erkrankung. In unserem Kollektiv hatten von den 94 Patienten mit einer singulären Hirnmetastase 30 zuvor eine neurochirurgische Resektion der Hirnmetastase und die anschließende Ganzschädelbestrahlung. Die restlichen 64 Patienten wurden nur bestrahlt. Unabhängig von den Ko-Faktoren Karnofsky-Index und Kontrolle der Tumorerkrankung extrazerebral ergab sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ) für die kombinierte Therapiemodalität mit 25,1/elf Monaten versus 5,7/drei Monaten im Mittel und Median.

Die größte retrospektive, multizentrische Untersuchung zur Radiochirurgie, kombiniert mit einer Ganzschädelbestrahlung, veröffentlichten Sanghavi et al 2001 mit 502 Patienten, die maximal drei Hirnmetastasen aufwiesen. Sie wurden in Gruppen entsprechend der RPA-Klassifikation stratifiziert. Unabhängig davon wiesen die Patienten mit der zusätzlichen Stereotaxie in allen drei RPA-Klassen einen medianen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einer alleinigen Ganzschädelbestrahlung auf [Sanghavi et al 2001]. Diese und andere retrospektive Untersuchungsergebnisse an kleineren Patientengruppen führten zu der randomisierten RTOG 9508-Studie, in der die Ganzschädelbestrahlung (37,5 Gy) mit und ohne Radiochirurgie bei 331 Patienten mit maximal drei Hirnmetastasen untersucht wurde. Es wurde stratifiziert nach der Zahl der Hirnmetastasen (eine versus zwei bis drei) und nach der extrakraniellen Metastasierung (keine versus vorhanden). Innerhalb der so gebildeten Gruppen konnte für alle Patienten kein Überlebensvorteil (6,5 Monate Radiochirurgie und Ganzschädelbestrahlung versus 5,7 Monate alleinige Ganzschädelbestrahlung) nachgewiesen werden. Allerdings ergab sich in der Subgruppenanalyse ein Vorteil für die Kombinationstherapie für Patienten mit einer singulären Hirnmetastase (6,5 Monate versus 4,9 Monate,  $p = 0,0393$ ) [Andrews et al 2004]. In einer nachträglichen Analyse überlebten Patienten mit Ganzschädelbestrahlung und Einzeit-Stereotaxie signifikant länger, wenn sie jünger als 50 Jahre waren (9,9 versus 8,3 Monate,  $p = 0,04$ ), ein Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom als Primärtumor hatten (5,0 versus 3,9 Monate,  $p = 0,05$ ) oder in der

RPA-Klasse I waren (11,6 versus 9,6 Monate,  $p=0,05$ ). Zusätzlich zeigten sich eine signifikante Verbesserung der intrakraniellen Tumorkontrolle, kein Anstieg der Akut- und Spättoxizität durch die Radiochirurgie, eine Verbesserung der Steroidreduktion und eine Verbesserung des Performance-Status im Vergleich zu der Gruppe mit einer alleinigen Ganzschädelbestrahlung [Chang et al 2007]. Anzumerken ist, dass eine frühere Studie von Kondziolka et al nach einer Interimsanalyse nach Einschluss von 27 Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen abgebrochen wurde, da die Patienten mit einer alleinigen Ganzschädelbestrahlung eine schlechtere lokale Kontrollrate aufwiesen [Kondziolka et al 1999].

Auch in unserer retrospektiven Auswertung fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit einer bis drei Hirnmetastasen, wenn sie zusätzlich zu einer Ganzschädelbestrahlung eine lokale Dosisaufsättigung erhielten. Da nur sieben Patienten einer stereotaktischen Bestrahlung zugeführt wurden, wurden sie mit den konventionell geboosteten Patienten in einer Gruppe mit dann 79 Patienten zusammengefasst. Diese Subgruppe lebte im Mittel und Median 17,923 und sieben Monate. Die 87 Patienten, die sich nur einer Ganzschädelbestrahlung ohne Boostbestrahlung unterzogen, lebten 3,885 beziehungsweise zwei Monate,  $p<0,001$ . Dieser Unterschied gilt für die Gesamtgruppe, unabhängig von der Art des Primärtumors, der RPA-Klasse, vom Alter und vom Tumorbefund extrakraniell.

94 Patienten unseres Kollektivs wiesen eine singuläre Hirnmetastase auf. In dieser Subgruppe fanden sich hoch signifikante Überlebensvorteile mit  $p<0,001$  für die Boostbestrahlung, die komplette neurochirurgische Metastasenresektion und eine Einzeldosis von maximal 2,0 Gray. 23 Patienten erfüllten alle diese Kriterien und wiesen eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 31,777 und 18 Monaten auf. Es gibt also einzelne Patienten, die trotz einer Hirnmetastasierung bei günstigen Tumorcharakteristika und entsprechender Therapiekombination lange überleben können.

So hatten sechs der sieben zum Auswertzeitpunkt 31.12.2007 noch lebenden Patienten eine einzelne Hirnmetastase, die bei fünf vollständig reseziert wurde. Eine Ausnahme hiervon bildeten lediglich die beiden 26 und 38 Jahre alten Patienten mit einem strahlen- und chemosensiblen primären Keimzelltumor. Außerdem war ihr Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von 60 beziehungsweise 70% deutlich different zu den anderen Patienten. Sie wiesen zudem multiple, nicht kontrollierte extrazerebrale Manifestationen in drei weiteren Organsystemen auf und erhielten als einzige eine parallele Chemotherapie (PEI-Schema).

Die anderen fünf Patienten hatten mit einem Karnofsky-Index von 90 bis 100%, entsprechend ECOG/WHO Grad 0 – 1, einen exzellenten Allgemeinzustand, waren 51 bis maximal 68 Jahre

alt und hatten keine extrazerebrale Tumormanifestation. Das Primum war außer bei den beiden Patienten mit einem CUP kontrolliert.

Alle sieben Patienten erhielten eine Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40,0 Gy und anschließend eine lokale konventionelle Dosisaufsättigung der Metastase(n) oder des ehemaligen Tumorbettes mit mindestens 10,0 maximal 16,0 Gy.

Eine tabellarische Auflistung dieser Patienten finden Sie auf der nachfolgenden Seite.

Patient	A.B.	E.B.	M.D.	U.K.	W.M.	V.M.	J.W.
Alter	38	54	68	57	58	51	26
Karnofsky-Index	60	90	90	100	100	100	70
RPA-Klasse	III	I	II	II	I	II	II
GPA-Klasse	1,5 – 2,5	3,5 - 4	3	3,5 - 4	3,5 - 4	3,5 - 4	1,5 – 2,5
Primum	Chorionkarzinom	NSCLC (Adenokarzinom)	NSCLC (Adenokarzinom)	CUP (anaplastisches Karzinom)	Magenkarzinom (Adenokarzinom)	CUP (anaplastisches Karzinom)	Hodenkarzinom
TNM	cTxcN1cM1	pT2pN1cM0	pT2pN0cM0	cTxcNxpM1	pT2pN0cM0	cTxcNxpM1	cT1cN3cM1b
Grading	nicht existent	G2	G2	G4	G3	G4	nicht existent
Primumkontrolle	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein
Intervall Primum - Hirnmetastase (Monate)	0	20	47	0	14	0	0
Hirnmetastasenzahl	2	1	1	1	1	1	1
vorausgegangene Operation	keine	Primum + Hirnmetastase	Primum + Hirnmetastase	Hirnmetastase	Primum + Hirnmetastase	Hirnmetastase	keine
neurochirurgische Operation	keine	vollständig	vollständig	vollständig	vollständig	vollständig	keine
vorausgegangene Chemotherapie	PEI	keine	keine	keine	keine	keine	keine
parallele Chemotherapie	PEI	keine	keine	keine	keine	keine	PEI
simultane Metastasen	hepatisch, pulmonal, Nebenniere	keine	keine	keine	keine	keine	hepatisch, pulmonal, lymphogen
Kontrolle der simultanen Metastasen	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Einzeldosis	2 Gy	2 Gy	2 Gy	2 Gy	2 Gy	2 Gy	2 Gy
Gesamtdosis	40 Gy	40 Gy	40 Gy	40 Gy	40 Gy	40 Gy	40 Gy
Boostdosis (konventionell)	10 Gy	16 Gy	16 Gy	10 Gy	16 Gy	10 Gy	10 Gy

**Tab. 18** Tabellarische Auflistung der zum Stichtag der Auswertung (31.12.2007) noch lebenden und des einen zensierten Patienten (V.M.)

Da bei vielen Patienten neben der Hirnmetastasierung auch die systemische Metastasierung im Vordergrund steht, wurde immer häufiger eine primäre Chemotherapie bei diesem Patientengut gefordert [Colleoni et al 1997, Postmus und Smit 1999]. Bis vor wenigen Jahren wurde allgemein angenommen, dass durch die Blut-Hirn-Schranke nur unzureichende Zytostatikaspiegel im Liquor und somit in den Metastasen erreicht werden können. Neuere Untersuchungen zeigen aber, dass dies zumindest für einige Substanzen und größere Herde nicht gilt [Schütte et al 1999, Kortmann et al 2003].

Substanz	Liquorpenetration	Substanz	Liquorpenetration
Nitrosoharnstoffderivate			
BCNU	+++	CCNU	+++
Alkylanzien			
Cyclophosphamid	nein	Dacarbazin	++
Procarbazin	+++	Temozolomid	+++
Antimetaboliten			
Capecitabin	++	Cytarabin	++
Gemcitabin	nein	Hydroxyharnsäure	+++
Methotrexat	++	bei $\geq 1 \text{ g/m}^2$	
Platinderivate			
Carboplatin	+	Cisplatin	+
Topoisomeraseinhibitoren			
Topotecan	+++	Etoposid	+
Irinotecan	nein		
Anthrazykline			
Doxorubicin	nein	Idarubicin	nein
Zytokine			
IF- $\alpha$ , IL-2	nein		
Mitoseinhibitoren			
Vincristin	+	Vinorelbin	+
Paclitaxel	nein	Docetaxel	nein
Targeted Agents			
Lapatinib	++	Trastuzumab	+

Legende: +++ sehr gut, ++ gut, + schlecht/mäßig

**Tab. 19** Liquorpenetration verschiedener Zytostatika [Chang et al 2007]

Die in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten schwanken sehr stark und liegen zwischen 3,2 und 6,5 Monaten im Median beim Kleinzelligen beziehungsweise zwischen vier und 6,5 Monaten beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [*Übersicht bei Postmus und Smit, 1999, Übersicht bei Korfel und Thiel, 1999*). Ein wesentliches Problem bei diesem Therapievorgehen ist jedoch, dass Hirnmetastasen häufig sehr spät in der Krankengeschichte eines Patienten auftreten. Die Patienten haben – wie auch an unserem Kollektiv deutlich wird – bis zu diesem Zeitpunkt viele Kurse Chemotherapie mit unterschiedlichen Zytostatika erhalten, so dass die Knochenmarksreserve kaum einschätzbar, aber zumindest erheblich reduziert ist.

Erfahrungen zur simultanen Radio-Chemo-Therapie von Hirnmetastasen sind eher selten. Beispielsweise berichten die französischen Autoren Reboul et al. 1996 erstmals in einer Phase-I-Studie über die Kombination von Cisplatin, BCNU oder Etoposid und einer Ganzhirnbestrahlung (36,0 Gy in 15 Fraktionen) bei Lungenkarzinomen [*Reboul et al 1996*]. Immerhin konnten laut der Publikation aus dem Jahr 2000 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46,8 Monaten 36% komplette radiologische Remissionen bei einer medianen Überlebenszeit von sieben Monaten erreicht werden. Nach vier Jahren lebten noch 10% der Patienten. In der Cox-Analyse waren der WHO-Performance-Score und ein tumorfreies Intervall von mehr als zwölf Monaten die entscheidenden Prognoseparameter [*Reboul et al 2000*]. Robinet et al. berichteten 1998 über eine Phase-III-Studie beim zerebral metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Die 176 Patienten wurden entweder simultan mit Cisplatin und Vinorelbin (Arm B) oder bei fehlendem zerebralen Ansprechen nach zwei Kursen Chemotherapie (Arm A) mit einer Ganzhirnbestrahlung, je nach extrazerebraler Remission, parallel oder nach Abbruch der Chemotherapie, behandelt [*Robinet et al 1998*]. In der 2001 publizierten Endauswertung unterschieden sich weder die Gesamtansprechraten (Arm A 21%, Arm B 20%) noch die medianen Überlebenszeiten (Arm A 24, Arm B 21 Wochen) voneinander. Allerdings wurden in der Gruppe mit der primär simultanen Radiochemotherapie zerebral sieben komplette Remissionen beobachtet, in der Gruppe mit dem späteren Einsatz der Strahlentherapie lediglich eine. Die hämatologische und Neuro-Toxizität waren in beiden Gruppen gleich [*Robinet et al 2001*]. Eine europäische Gruppe um Postmus randomisierte in einer EORTC-Phase-III-Studie 120 auswertbare Patienten mit einem Kleinzelligen Lungenkarzinom und Hirnmetastasen in eine Gruppe mit Teniposid und einer Ganzschädelbestrahlung mit 10 x 3,0 Gy oder in eine Gruppe mit nur Teniposid. Die Ansprechraten im Kombinationsarm lag bei 57% im Vergleich zu 22% im Arm der alleinigen Chemotherapie. Auch war die Zeit, bis eine Progression auftrat, länger. Allerdings konnte kein Unterschied im klinischen Ansprechen und im Ansprechen extrakraniell beobachtet werden. Das mediane und das Gesamtüberleben waren nicht signifikant



verschieden [Postmus et al 2000]. Diese Studie wurde 2001 von Fietkau kritisch analysiert. Er bemängelte, dass Postmus durch die kombinierte Radiochemotherapie eine unrealistische Verdopplung der Überlebenszeit auf sieben Monate nachweisen wollte und aufgrund dieses Studienziels zu wenig Patienten pro Arm randomisiert worden sind. In den Überlebenskurven der Arbeit fand sich ein deutlicher, aber durch die zu geringe Fallzahl nicht signifikanter Vorteil für die kombiniert behandelten Patienten. Auch sei aus vorhergehenden Untersuchungen zur Strahlentherapie bei Kleinzelligem Lungenkarzinom bekannt, dass sich der Effekt der Bestrahlung nicht im medianen Überleben widerspiegelt. Stattdessen besteht ein Vorteil für die Patienten mit einer nicht vorhandenen oder durch eine Chemotherapie kontrollierten systemischen Metastasierung. Das wiederum wirke sich erst auf die zweite Hälfte der Überlebenskurven aus, da die anderen Patienten zeitiger an ihrem Tumorleiden versterben. Da im alleinigen Chemotherapiearm nahezu alle Patienten nach acht Monaten ein intrazerebrales Rezidiv und somit eine neurologische Verschlechterung entwickelten, sieht der Kommentator einen eindeutigen Vorteil für die kombinierte Therapie, bei der nur rund 70% der Patienten betroffen waren [Fietkau 2001]. Zu dem gleichen Ergebnis gelangt die Arbeitsgruppe um Mornex, die in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Phase III-Studie Patienten mit Hirnmetastasen eines Malignen Melanoms untersuchte. 39 Patienten erhielten eine alleinige Chemotherapie mit 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Fotemustin einmal wöchentlich über drei Wochen. Wenn nach fünf Wochen Pause keine Progression der Erkrankung auftrat, wurde die Chemotherapie alle drei Wochen wiederholt. Die 37 Patienten der Gruppe B erhielten zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Einzeldosis von 2,5 Gy, fünf Tage die Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 37,5 Gy. Der signifikante Unterschied fand sich in der Zeit bis zum zerebralen Progress mit p=0,028 für die Kombinationstherapie. Keine Signifikanz, wenn auch tendentiell bessere Daten, ergaben sich für die zerebrale Ansprechrates (7,4 versus 10,0%), die Kontrollrate, bestehend aus objektivem Ansprechen und stable disease, nach sieben Wochen (30 versus 47%) und das Gesamtüberleben (86 versus 105 Tage) [Mornex et al 2003].

Andere Arbeitsgruppen haben ihre unterschiedlichen Erfahrungen mit einer simultanen Radio-Chemo-Therapie mit Topotecan bei Hirnmetastasen gemacht. Hierbei handelt es sich um einen Topoisomerase-I-Inhibitor, der in verschiedenen Untersuchungen seine Wirksamkeit sowohl beim Kleinzelligen [Schiller et al 1996; Ardissoni et al 1997; von Pawel et al 1999], als auch beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [Perez-Soler et al 1996, Weitz et al 2000] zeigte. Außerdem sind gute Erfahrungen beim Mammakarzinom [Chang et al 1995] beschrieben. Ein weiterer Vorteil ist, dass diese Substanz bei den genannten Patientengruppen nicht in der First-Line-Therapie eingesetzt wird und somit als Second- oder Third-Line-Therapeutikum noch verfügbar ist.

Topotecan wirkt nur auf proliferierende Zellen, so dass ein strahlensensibilisierender Effekt [Lamond et al 1996; Rich und Kirichenko 1998] im Bereich der ruhenden Hirnzellen nicht zu vermuten ist und sich somit eine simultane Radio-Chemo-Therapie anbietet.

Verschiedenen Phase I und II Studien zur Dosisfindung schlossen sich an. In einer eigenen Studie untersuchten wir 2002 zwanzig Patienten (sechs SCLC, fünf NSCLC, sechs Mammakarzinome, je ein Ovarial- und kolorektales Karzinom), die eine 21-Tage-Dauerinfusion Topotecan parallel zu einer Ganzhirnbestrahlung mit 20 x 2,0 Gy erhielten. Dosislimitierender Faktor war die Hämatotoxizität. Aufgrund der gewonnenen Daten konnte eine Dosierung mit 0,4 mg/m<sup>2</sup>/Tag empfohlen werden. Bei einer medianen und mittleren Gesamtüberlebenszeit von fünf Monaten fanden sich bei 13 auswertbaren Patienten vier komplette und zwei partielle Remissionen. Die Gesamtansprechrate lag somit bei 46% [Grüschow et al 2002]. Die Arbeitsgruppe um Hedde et al wählte in ihrer 2007 veröffentlichten Phase I/II Studie eine 30-Minuten-Kurzinfusion an den Bestrahlungstagen. Die Bestrahlung erfolgte mit einer täglichen Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40,0 Gy. Die empfohlene Topotecandosis wurde ebenfalls mit 0,4 mg/m<sup>2</sup>/Tag angegeben. 47 der insgesamt 75 eingeschlossenen Patienten konnten bezüglich des Ansprechens ausgewertet werden. Es fanden sich sieben komplette und 27 partielle Remissionen, einer Gesamtansprechrate von 72% entsprechend [Hedde et al 2007]. Ein anderes Dosierungsschema findet sich bei Kocher et al, die 2005 eine Untersuchung an 47 Patienten mit Hirnmetastasen durchführten. Die Bestrahlung erfolgte mit zwölf Fraktionen á 3,0 Gy, kombiniert mit einer Kurzinfusion Topotecan in verschiedenen Dosierungen. Die empfohlene Dosis deckt sich mit den beschriebenen Erfahrungen und liegt bei 0,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag für chemo-naïve und 0,4 mg/m<sup>2</sup>/Tag für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten. Die Ansprechraten der 26 diesbezüglich ausgewerteten Patienten lag bei 58 % (fünf komplette, zehn partielle Remissionen), das mediane Überleben bei 5,1 Monaten [Kocher et al 2005].

Im August 2001 starteten eine multizentrische Phase III Studie für Patienten mit Hirnmetastasen durch ein Lungenkarzinom („Topotecan [Hycamtin®] in Kombination mit simultaner Radiotherapie versus alleinige Radiotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen eines Lungenkarzinoms nach erfolgter Primärtherapie“, Studienleiter Professor Dr. Ko) und im März 2002 eine Studie der NOGGO-ARO-Intergroup für zerebral metastasierte Mammakarzinompatienten („Topotecan [Hycamtin®] in Kombination mit simultaner Radiotherapie versus alleinige Radiotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Hirnmetastasen“, Studienleiter PD Dr. Oberhof). Beides waren zweiarmige Studien, welche die Patienten in eine Radiochemotherapie mit Topotecan oder eine alleinige Ganzhirnbestrahlung

mit jeweils 20 x 2,0 Gy randomisierten, gegebenenfalls gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie.

Wegen der schlechten Rekrutierung und dem in einer Interimsanalyse fehlenden Vorteil für die Kombinationstherapie wurde die Lungenkarzinomstudie nach 34 Monaten und dem Einschluss von 96 Patienten beendet. Die Ansprechrates lag bei 60% im Radiochemotherapie- und 52% im Radiotherapiearm, entsprach also den Daten unserer früheren Untersuchung und denen von Kocher et al. Weder das Gesamtüberleben noch die progressionsfreie Zeit unterschieden sich. Auch zeigte sich kein Unterschied zwischen Klein- und Nicht-kleinzelligen Primärtumoren [Neuhaeus et al 2009]

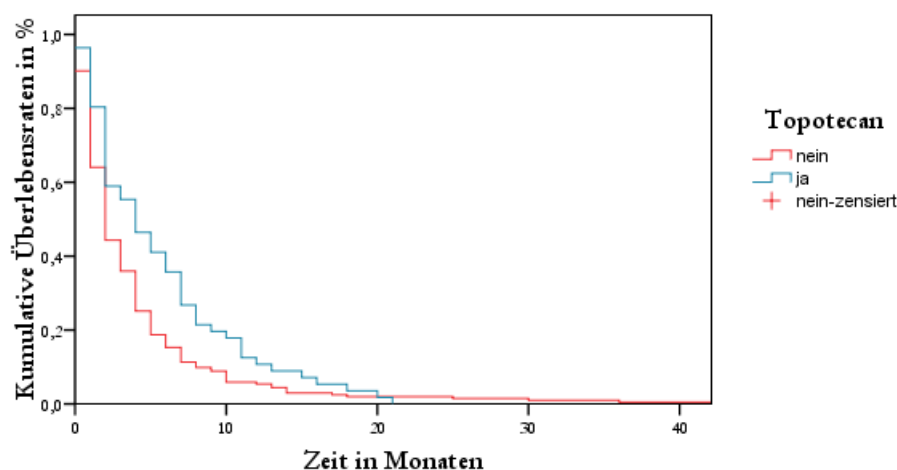
Unsere jetzige, wiederum retrospektive, Auswertung konnte ebenfalls keinen Vorteil für die Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie mit Topotecan erhielten, nachweisen. Die 65 Patienten mit Topotecan hatten mit 5,508 Monaten sogar ein schlechteres mittleres Überleben als die Patienten ohne Topotecan mit 7,169 Monaten. Eine parallele nicht-Topotecan-Chemotherapie war im Vergleich zu keiner Chemotherapie statistisch signifikant besser ( $p=0,018$ ).

Allerdings hatten lediglich acht Patienten (12,3%) der Topotecangruppe eine singuläre Hirnmetastase und nur drei Patienten (4,6%) unterzogen sich einer kompletten Metastasenresektion. Dem stehen 86 Patienten (29,7%) und 29 Patienten (10,0%) der Gruppe ohne Topotecan gegenüber. Wenn diese ungleich gewichteten, prognostisch bedeutenden Einzelfaktoren (singuläre Hirnmetastase und komplette neurochirurgische Operation) ausgeschlossen werden, erhalten wir die Möglichkeit einer matched pair Analyse mit dann 56 Patienten mit und 203 Patienten ohne Topotecan. Beide Gruppen sind bezüglich Geschlecht, mittleren Alters, Zahl der Hirnmetastasen (2 – 4 versus  $\geq 5$ ), Zahl und Kontrolle der extrazerebralen Metastasierung sowie Vollständigkeit der Strahlentherapie ausgeglichen. Unterschiede bestehen im Hinblick auf den Karnofsky-Index ( $<70$  versus  $\geq 70$  %), die GPA-Klassenverteilung, die Kontrolle des Primums und die applizierte Einzeldosis (2,0 versus  $>2,0$  Gy). In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse überlebten die Patienten der Gruppe mit Topotecan im Mittel und Median 5,679 und vier Monate im Vergleich zu 4,236 und zwei Monaten der Patienten ohne Topotecan. Diese Werte sind mit  $p=0,009$  statistisch signifikant. Die Patientencharakteristik der matched-pair-Analyse ist in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Matched pair	Topotecan		kein Topotecan	
	n	%	n	%
Gesamtzahl (Prozent)	56	(100,0)	203	(100,0)
mittleres Alter [Jahre] (Spanne)	55,75	(37 – 75)	59,78	(28 – 90)
Karnofsky-Index				
<70 %	1	(1,8)	43	(21,2)
≥70 %	55	(98,2)	160	(78,8)
GPA-Klassen				
0 - 1	19	(33,9)	113	(55,7)
1,5 - 2,5	32	(57,1)	83	(40,9)
3	5	(8,9)	7	(3,4)
3,5 – 4,5	0	(0,0)	0	(0,0)
Primärtumor				
Lungenkarzinom	36	(64,3)	127	(62,6)
Mammakarzinom	17	(30,4)	20	(9,9)
andere	3	(5,4)	56	(27,6)
Kontrolle des Primums	43	(76,9)	85	(41,9)
Vorthherapie				
Chemotherapie	51	(91,1)	128	(63,1)
Bestrahlung	38	(67,9)	80	(39,4)
Operation	27	(48,2)	89	(43,8)
Zahl der Hirnmetastasen				
1	0	(0,0)	0	(0,0)
2-4	21	(37,5)	69	(34,0)
≥ 5	35	(62,5)	134	(66,0)
extrakranielle Metastasierung				
1 Organsystem	15	(26,8)	67	(33,0)
≥2 Organsysteme	21	(37,5)	81	(39,9)
kontrolliert	22	(39,3)	44	(44,0)

Matched pair	Topotecan		kein Topotecan	
	n	%	n	%
Bestrahlung Neurokranium				
Einzeldosis 2,0 Gy	49	(87,5)	64	(31,5)
> 2,0 Gy	7	(12,5)	139	(68,5)
Gesamtdosis mittel				
[Gy] (Spanne)	38,393	(18 - 46)	33,099	(3 - 46)
komplett	50	(89,3)	177	(87,2)
Boost	10	(17,9)	22	(10,8)
Medianes Überleben [Monate]	4		2	
Mittleres Überleben [Monate]	5,679		4,236	p=0,009

**Tab. 20** Patientencharakteristik der matched pair Analyse



**Abb. 37** Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer Chemotherapie mit Topotecan in der matched pair Analyse, p=0,009

### 4.3. Prognosefaktoren

Prognosefaktoren erlauben uns, die Patienten herauszufinden, die patienten- oder tumorspezifische Voraussetzungen für längere Überlebenszeiten haben und eventuell von einer effektiveren Therapie profitieren könnten. Die erste größere Arbeit veröffentlichten Gaspar et al 1997. Sie untersuchten insgesamt 1200 Patienten aus drei RTOG-Studien aus den Jahren 1979 bis 1993 und hier 18 prätherapeutische und drei therapieabhängige Faktoren. Aus den univariat signifikanten Einzelfaktoren Karnofsky-Index bis oder über 70%, dem Alter ab oder unter 65 Jahren, einem kontrollierten Primärtumor und einer solitären zerebralen Herdsetzung, das heißt keine weiteren extrazerebralen Manifestationen, wurden mittels rekursiver Partitionierungsanalyse

drei Prognoseklassen abgeleitet. Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 70 %, entsprechend der RPA-Klasse III, wiesen mit 2,3 Monaten die schlechtesten Überlebenszeiten auf. Die RPA-Klasse I (Alter unter 65, Karnofsky mindestens 70 %, kontrollierter Primärtumor und solitäre Hirnmetastasierung) überlebte mit 7,1 Monaten am längsten. Alle anderen Patienten gehören der RPA-Klasse II an und hatten ein medianes Überleben von 4,2 Monaten. Diese Einteilung sollte die Untersuchung neuer Therapien an homogeneren Patientenkollektiven ermöglichen [Gaspar et al 1997].

In unserer Auswertung konnten wir die signifikanten Unterschiede im Überleben der einzelnen RPA-Klassen bestätigen. Die mit 31 Patienten kleinste Klasse I überlebte im Mittel 12,355 Monate im Vergleich zu 6,045 Monaten der Klasse II (271 Patienten) und 4,660 Monaten der Klasse III mit 53 Patienten. In letzterer befindet sich allerdings der Patient mit dem längsten Überleben, der primär an einem Keimzelltumor litt und sich anfangs in einem ausgesprochen schlechten Allgemeinzustand befand. Erstaunlicherweise sind für die bei der Klasseneinteilung wichtigen Einzelfaktoren Alter, bezogen auf 65 Jahre, und kontrollierter Primärtumor keine Signifikanzen in der univariaten Analyse nachweisbar (Alter  $p=0,203$ , Primärtumorkontrolle  $p=0,137$ ). Somit sind die verbliebenen Faktoren Karnofsky-Index, Grenze 70 %, und solitäre Hirnmetastasierung bei unseren Patienten ausreichend stark, um das Signifikanzniveau zu sichern.

Die RPA-Klassifikation als Prognosefaktor wurde in zahlreichen anderen Arbeiten ebenfalls bestätigt. Beispielsweise untersuchten Saito et al 270 Patienten, die sich von Januar 1996 bis Dezember 2000 einer Ganzhirnbestrahlung, in 15% in Kombination mit einer primären neurochirurgischen Operation, unterzogen. Die RPA-Klasse I überlebte 6,2 Monate, Klasse II 4,2 und Klasse III 3,0 Monate,  $p<0,0001$ . Multivariat hatten ein Karnofsky-Index über 70 % und eine vorausgegangene neurochirurgische Operation den größten prognostischen Einfluss [Saito et al 2006].

Der 2000 von Weltman et al veröffentlichte Score Index für Radiochirurgie (SIR) teilt die Patienten ebenfalls in drei Prognosegruppen nach den Einzelfaktoren Alter, Karnofsky-Index, Kontrolle des extrakraniellen Tumors, Zahl der Hirnmetastasen und Volumen der größten zerebralen Herdsetzung ein [Weltman et al 2000]. Kritisch anzumerken ist, dass man letzteren Wert aus der Planung der Stereotaxie erhält. Damit liegt hier kein klassischer Prognoseindex vor, weil zuerst die Therapiewahl erfolgte. In unserem Kollektiv erhielten ohnehin nur sieben Patienten eine Stereotaxie, so dass diese Klassifikation entfällt.

In der Arbeit von Lorenzoni waren in der multivariaten Analyse nur die SIR- und die BS-BM- nicht aber die RPA-Klassifikation signifikant. [Lorenzoni et al 2005]

medianes Überleben [Monate]		
<b>RPA-Klassifikation</b>	<b>Gaspar et al 1997</b>	<b>eigene Daten</b>
Klasse I	7,1	7
Klasse II	4,2	3
Klasse III	2,3	2
<b>BS-BM-Klassifikation</b>	<b>Lorenzoni et al 2005</b>	<b>eigene Daten</b>
Klasse 0	1,9	1
Klasse 1	3,3	2
Klasse 2	13,1	4
Klasse 3	unerreicht nach 32 Monaten	7
<b>GPA-Klassifikation</b>	<b>Sperduto et al 2008</b>	<b>eigene Daten</b>
Klasse 0 – 1	2,6	2
Klasse 1,5 – 2,5	3,8	3
Klasse 3	6,9	7
Klasse 3,5 – 4	11,0	25
<b>Rades-Klassifikation</b>	<b>Rades et al 2008</b>	<b>eigene Daten</b>
Klasse A	1,9	1
Klasse B	2,5	2
Klasse C	5,0	3
Klasse D	11,9	6

**Tab. 21** Medianes Überleben der einzelnen Prognosescores im Vergleich zu eigenen Daten

Neben den klassischen Prognoseparametern wie Alter, Karnofsky-Index, Zahl der Hirnmetastasen, Tumorstatus extrakraniell und dem Intervall zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der zerebralen Metastasierung kommen beim Mammakarzinom dem Hormon- und Herceptin-Rezeptor-Status eine große Bedeutung zu.

Die koreanische Arbeitsgruppe um Lee untersuchte retrospektiv 7872 Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die zwischen Januar 1990 und Juli 2006 im Asan Medical Center behandelt wurden. Von diesen entwickelten 198 Patienten in einem medianen Alter von 45 Jahren 32,3 Monate nach der Erstdiagnose Hirnmetastasen, davon 55 (28%) singuläre. Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs betrug 5,6 Monate, das der Patienten mit einer Ganzschädelbestrahlung mit 10 x 3,0 Gy 5,4 Monate. In der multivariaten Analyse werden die

Faktoren ECOG-Performance-Status, Zahl der Hirnmetastasen, Therapiemodalität und palliative systemische Chemotherapie nach der Diagnose der Hirnmetastasen genannt. Allerdings sind für die beiden Erstgenannten die p-Werte 0,069 und 0,058 und somit nicht signifikant [Lee et al 2008]. Bei unseren insgesamt 49 Patientinnen mit einem Mammakarzinom, inklusive der einen Patientin mit einem Colon- und einem Mammakarzinom, wurden im medianen Alter von 57 Jahren (minimal 36, maximal 76 Jahre) die Hirnmetastasen diagnostiziert. Das Intervall zwischen der Primärtumordiagnose und der Hirnmetastasierung beträgt bei unserem Kollektiv im Mittel 50,1 Monate, im Median 36, Spanne 0-188 Monate. Zwölf Mal lag eine singuläre Hirnmetastase vor, entsprechend 24,5%. Unsere Patientinnen überlebten im Mittel 5,8 Monate, Spanne 0-23 Monate, median vier Monate. Elf Patienten (22,5%) lebten länger als ein Jahr nach Therapie. Allgemein treten Mammakarzinome in Korea früher als in westlichen Ländern auf [Abn und Yoo 2006, Son et al 2006]. Da ein jüngeres Erkrankungsalter mit einer insgesamt schlechteren Prognose und einer rascheren Progression inklusive Metastasierung verbunden ist, erklärt sich das spätere Auftreten der Hirnmetastasierung bei unseren im median älteren Patientinnen (50,1 Monaten zu 32,3 der koreanischen Arbeitsgruppe). Dafür ist die Rate an singulären Herdsetzungen, die gegebenenfalls einer Operation zugeführt werden können und dann eine bessere Prognose aufweisen, zu Ungunsten unserer Patienten auffällig (24,5 versus 28%). Das Gesamtüberleben unterscheidet sich mit 5,8 zu 5,6 Monaten hingegen nicht. Auch ist der prozentuale Anteil der Patientinnen, die mindestens ein Jahr überlebten, mit 22,5 % in unserem Kollektiv zu 23,1% der koreanischen Frauen ähnlich.

Altundag et al betrachteten in ihrer 2007 veröffentlichten Untersuchung die klinisch-pathologischen und prognostischen Faktoren bei 420 Patientinnen des M.D. Anderson Cancer Centers mit einem zerebral metastasierten Mammakarzinom, die zwischen 1994 und 2004 vorstellig wurden, unabhängig von der Therapiemodalität. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Ersterkrankung betrug 45 Jahre (Spanne 25 - 77), das Intervall zwischen Karzinomdiagnose und zerebraler Metastasierung 30,9 Monate, das Gesamtüberleben ab Diagnose der Hirnmetastasierung 6,8 Monate. 26,4% hatten eine solitäre Hirnmetastase [Altundag et al 2007]. Zum Vergleich waren unsere Patientinnen zur Erstdiagnosestellung 52,1 Jahre (Spanne 25-71 Jahre) alt, die Metastasierung trat im Median nach 36 Monaten (mittel 50,1) auf, ab Hirnmetastasierung überlebten sie 6,327 Monate im Mittel, median vier Monate. In der multivariaten Analyse der amerikanischen Arbeitsgruppe hatten lediglich das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und der Estrogenrezeptorstatus einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. So waren Langzeitüberleber jünger (mittleres Alter 42 Jahre), meist prämenopausal und rezeptorpositiv. Bei unseren Patienten hatten 16 (32,7%) einen positiven



Estrogenrezeptorstatus, 28 (57,1%) einen negativen und für fünf Patienten (10,2%) fehlten diesbezügliche Angaben. Erstere überlebten im Mittel 9,125 Monate gegenüber 3,964 Monaten der Rezeptor-negativen Patienten,  $p=0,016$ . In der Arbeit von Altundag hatten 35,5% der Patienten einen positiven Estrogenrezeptor und eine mittlere Überlebensdauer von 9,95 Monaten im Vergleich zu den 53,1 % Rezeptor-negativen Patienten mit 5,29 Monaten. Der p-Wert wird mit 0,003 angegeben. Beim Status des Progesteronrezeptors kann weder bei unserer Auswertung noch bei Altundag et al eine Signifikanz nachgewiesen werden, obwohl die Patienten mit einem positiven Rezeptor länger leben (7,10 Monate versus 5,00 Monate,  $p=0,222$  beziehungsweise 8,51 Monate versus 6,31 Monate,  $p=0,11$ ). Auch andere Arbeiten bestätigen den günstigen prognostischen Einfluss eines positiven Hormonrezeptorstatus und ein Alter kleiner 50 oder 45 Jahre [Melisko et al 2008, Nam et al 2008] In einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1999 fanden Lentzsch et al bezüglich des jüngeren Alters und Prämenopausenstatus einen eher negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, der allerdings keine Signifikanz erreichte [Lentzsch et al 1999].

Der Bestimmung des humanen epidermalen Wachstumsrezeptor-2 (HER-2) kommt eine besondere Bedeutung zu. Bei Positivität, das heißt einer Überexpression, ist in der primären Therapie der monoklonale Antikörper Trastuzumab einzusetzen, da dadurch in zwei Studien (HERA-Studie, NSABP B-31-Studie) die Rezidivrate um 30% gesenkt werden konnte. Eichler et al untersuchten den Einfluss des HER-2-Status als Prognosefaktor beim zerebral metastasierten Mammakarzinom. In ihrem Kollektiv aus 83 Patientinnen von Januar 2001 bis Dezember 2005 wiesen HER-2-positive Patienten eine längere Überlebenszeit (17,1 Monate) im Vergleich zu negativen (5,2 Monate,  $p=0,001$ ) auf. Auch in der multivariaten Analyse war der Her-2-Status neben der Zahl der Hirnmetastasen und der lokalen Tumorkontrolle signifikant. Einen besonders negativen Prognoseeinfluss hat der Status „triple negativ“, das heißt sowohl der Hormonrezeptor für Estrogen und Progesteron als auch der HER-2-Status sind negativ. Diese Patientinnen überlebten im Mittel vier Monate im Vergleich zu 11,2 Monaten aller anderen Frauen [Eichler et al 2008]. Der negative Einfluss auf den Erkrankungsverlauf konnte auch von der Arbeitsgruppe um Lin herausgearbeitet werden. Bei ihren 116 triple-negativen Patienten fielen eine deutlich schlechtere Überlebenszeit und eine höhere Rate an zerebraler Herdsetzung, meist im Zusammenhang mit einer neuen oder progredienten systemischen Metastasierung, auf. Das wird auch der fehlenden effektiven Therapiemöglichkeit in dieser Konstellation angeschuldet [Lin et al 2008]. Hingegen können Patienten mit einem Her-2-positiven Tumor eine Therapie mit Trastuzumab erhalten. Bartsch et al untersuchten die Fragestellung, ob eine Fortführung der Trastuzumabgabe nach der Diagnose einer Hirnmetastasierung einen positiven Einfluss auf das Überleben hat. Dazu wurden retrospektiv 17 Patienten mit einem historischen Kollektiv mit 36

Patienten verglichen. Man fand heraus, dass der Karnofsky-Index und Trastuzumab mit einer Verlängerung des Überlebens einhergehen [Bartsch *et al* 2007].

In unserem Patientenkollektiv war bei lediglich 20 Patientinnen eine Aussage zum HER-2-Status zu erheben. Das lag auch daran, dass teilweise die Erstdiagnose mit der histopathologischen Untersuchung in der Zeit vor Kenntnis des Herceptin-Rezeptors erfolgte. Da die Metastasen selten histologisch gesichert wurden, konnte keine Neubestimmung durchgeführt werden. Es muss außerdem bedacht werden, dass Primärtumor und Metastase nicht immer dasselbe histochemische Muster aufweisen, da durch eine zwischenzeitlich erfolgte Therapie unterschiedliche Zellklone überleben können. Dreizehn unserer Patienten waren HER-2 positiv und sieben negativ, zwei triple-negativ. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine weitere Auswertung.

## 5. Zusammenfassung

355 Patienten unterzogen sich in den Jahren 1997 bis 2003 einer perkutanen Ganzhirnbestrahlung an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock. Die 143 Frauen und 212 Männer litten an einer zerebralen Metastasierung eines soliden Primärtumors und waren im Mittel 59 Jahre alt. Die mittlere Überlebenszeit aller in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten betrug 6,865 Monate ab Bestrahlungsbeginn. Sechs Patienten waren zum Stichtag der Auswertung (31.12.2007) noch am Leben. Ein Patient war nach 23 Monaten unbekannt verzogen und wird als zensiert geführt. Jüngere Patienten, das heißt bis einschließlich 59 Jahre, überlebten mit 8,877 Monaten statistisch signifikant länger als Patienten ab 60 Jahre mit 4,831 Monaten.

62,3% der Patienten (n=221) waren zum Beginn der Therapie in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend ECOG 0 – 1. Sie wiesen mittlere Überlebenszeiten von 7,724 Monaten auf. Die übrigen Patienten in einem primär schlechteren Zustand (ECOG  $\geq 2$ ) überlebten im Mittel 4,851 Monate ( $p < 0,001$ ). Die 21 Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100% erreichten hingegen einen Mittelwert von 18,889 Monaten. Der häufigste Primärtumor war mit 224 Fällen erwartungsgemäß das Lungenkarzinom, das zu 87,9% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose des Malignoms zerebral metastasierte. 48 Patientinnen erkrankten primär an einem Mammakarzinom. Sie entwickelten Hirnmetastasen im Mittel erst nach 50,5 Monaten. Bei einer Spanne von 0 bis 188 Monaten trat die Hirnmetastasierung aller Patienten im Median sieben Monate nach Tumorerstdiagnose auf. Eine Auswertung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht oder Primärtumor erreichte keine Signifikanz. Auch machte es keinen Unterschied, ob der Primärtumor zum Zeitpunkt der Ganzschädelbestrahlung kontrolliert war oder nicht. Entscheidender ist die Kontrolle der extrazerebralen Tumormanifestation. 115 Patienten hatten eine solitäre und somit ausschließlich zerebrale Metastasierung. Bei 14 weiteren Patienten handelte es sich um nachweislich kontrollierte extrazerebrale Metastasen. Dieses Subkollektiv überlebte 10,316/fünf Monate im Mittel/Median im Vergleich zu 4,558/zwei Monaten.

Einen teilweise signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten die vorausgegangenen Tumorthapien. So überlebten die chemotherapie-naiven Patienten mit  $p=0,014$  signifikant länger. Eine Chemotherapie ist Therapie der ersten Wahl des Kleinzelligen Lungenkarzinoms mit einer primär hohen Wahrscheinlichkeit einer zerebralen Metastasierung und einer dann noch schlechteren Prognose. In der Behandlung des Mammakarzinoms wird die Chemotherapie beim

Vorliegen bestimmter Risikoprofile eingesetzt. Das traf auf 42 unserer 48 Brustkrebspatientinnen zu. Eine vorausgegangene Tumoroperation mit entsprechender Reduktion der Tumorlast hatte einen signifikant positiven Effekt auf das mittlere Überleben der Patienten mit  $p=0,022$ . Die neurochirurgisch vollständige Metastasenresektion erbrachte den größten Vorteil für die Patienten mit mittleren Überlebenszeiten von 24,788 Monaten. Allerdings eigneten sich lediglich 32 unserer 355 Patienten für diese Therapie, da strenge Voraussetzungen bezüglich Zustand des Patienten, Zahl und Größe sowie Lage der Metastasen erfüllt werden müssen. Eine vorausgegangene Strahlentherapie zeigt keinerlei Einfluss auf das Überleben.

94 Patienten hatten eine singuläre Hirnmetastasierung. Sie wiesen per se die besten Überlebenszeiten im Vergleich zu zwei bis vier und mehr Metastasen auf. Innerhalb dieser Gruppe profitieren die Patienten von einer zusätzlichen neurochirurgisch kompletten Metastasenresektion und einer lokalen strahlentherapeutischen Dosisaufsättigung. Die insgesamt 23 Patienten, die diese Therapiekombination aus Operation und Ganzschädelbestrahlung mit kleinvolumiger Boosterung erhielten, konnten 31,777 Monate mittlere Überlebenszeit erreichen.

In unserer Auswertung konnten wir die bekannten Prognoseklassifikationen nach RPA, BS-BM, GPA und Rades et al anwenden und die Ergebnisse mit Signifikanzen in der univariaten Analyse bestätigen. In der RPA-Klassifikation fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für unsere Patienten der Klasse I mit im Mittel 12,355 Monaten gegenüber 6,045 und 4,660 Monaten der Klassen II und III, obwohl die in die Klassifikation eingehenden Einzelfaktoren „Alter jünger als 65“ und „kontrollierter oder operierter Primärtumor“ in unserem Patientengut ohne signifikanten Einfluss waren. Die medianen Überlebenszeiten der drei RPA-Klassen entsprachen denen der Arbeit von Gaspar et al [Gaspar et al 1997].

Auch in die Klassifikation nach dem BS-BM-Score geht der in unserer Arbeit nicht signifikante Einzelparameter „Kontrolle des Primärtumors“ ein. Trotz dieser Einschränkung zeigen drei unserer vier BS-BM-Klassen ebenfalls signifikante Unterschiede im Überleben. Offensichtlich reicht die hohe Signifikanz der beiden anderen Faktoren „extrakranielle Metastasierung“ und „Karnofsky-Index“ in unserem Patientenkollektiv aus. Allerdings weisen unsere Klassen 2 und 3 schlechtere mediane Überlebenszeiten im Vergleich zu der Originalarbeit von Lorenzoni et al mit respektive vier statt 13,1 und sieben statt „unerreicht nach 32 Monaten“ auf [Lorenzoni et al 2005]. Lediglich die Klassifikation nach dem Graded Prognostic Assessment (GPA), in die die Einzelwerte Alter, Karnofsky-Index und Zahl der Hirnmetastasen nach einer dreistufigen Bewertung und extrakranielle Metastasierung zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung ja/nein eingehen, ist auch in der multivariaten Analyse für unsere Patienten signifikant. Auffällig ist, dass

knapp 88% unserer Patienten in den beiden schlechtesten Gruppen sind (zirka 75% in der Originalpublikation). Lediglich elf Rostocker Patienten (3,1%) machen die beste Klasse 0 – 1 aus. Aufgrund dieser kleinen Patientenzahl ist das erreichte mediane Überleben mit 25 Monaten gegenüber 11 Monaten der 102 Patienten (9,4%) in der Originalarbeit kritisch zu werten. Die anderen drei Klassen sind bezüglich der Überlebensdaten fast identisch zu denen von Sperduto et al [Sperduto et al 2008]. Untersucht man die Einzelfaktoren bezüglich ihrer Signifikanz, so sind lediglich der Karnofsky-Index und die extrakranielle Metastasierung für alle Untergruppen signifikant bis hoch signifikant. In den gebildeten Altersgruppen wird keine Signifikanz erreicht ( $p$  im Bereich von 0,091 bis 0,691). Die Zahl der Hirnmetastasen ist für die Gruppe größer drei Herde signifikant bis hoch signifikant zu den beiden anderen Gruppen, die aber untereinander mit einem medianen Überleben von jeweils zwei Monaten,  $p=0,103$ , keinen Unterschied aufweisen.

Ebenfalls 2008 veröffentlichten Rades et al ihren Prognosescore, der sich aus einer retrospektiven Analyse von 1085 Patienten ableitet. Neben den bekannten Einzelfaktoren Alter, Karnofsky-Index und extrakranielle Metastasierung findet erstmals das Intervall zwischen der Tumordiagnose und der Hirnbestrahlung in dem abgeleiteten Summenscore Berücksichtigung. Letzteres ist in der univariaten Einzelanalyse ohne Einfluss auf das Überleben unserer Patienten,  $p=0,625$ . Ebenso macht es keinen Unterschied, ob die Patienten maximal 60 Jahre oder älter sind,  $p=0,096$ . Die hohe Signifikanz der zwei verbleibenden Parameter sichert der besten Klasse D eine hohe Signifikanz im Überleben im Vergleich zu den drei anderen Klassen. Im Vergleich zur Originalarbeit sind die medianen Überlebenszeiten unserer Patienten allerdings schlechter.

Bezüglich der Ganzschädelbestrahlung konnten die Faktoren Einzeldosis 2,0 Gy, Applikation einer lokalen Dosisaufsättigung in Form eines Boostes und die Vollständigkeit der Strahlentherapie als entscheidend für das Überleben in der univariaten Analyse herausgearbeitet werden. Erstere sind jedoch von verschiedenen anderen Parametern wie Allgemeinzustand des Patienten, Zahl der Hirnmetastasen und Kontrolle der extrazerebralen Tumorerkrankung abhängig. Im Umkehrschluss sollten Patienten mit einem guten Karnofsky-Index und maximal drei Hirnmetastasen einer Ganzschädelbestrahlung mit 2,0 Gy bis 40,0 Gy und einer lokalen Boostbestrahlung oder einer zuvor neurochirurgischen Intervention zugeführt werden.

Die parallelen Therapien wie Strahlentherapie weiterer Tumormanifestationen extrakraniell, Hormontherapie primär hormonsensibler Tumore oder eine Bisphosphonatgabe bei ossären Metastasen hatten keinen Einfluss auf das Überleben. Anders verhält es sich mit einer parallelen systemischen Chemotherapie. Sowohl univariat als auch multivariat konnte ein signifikant

besseres Überleben für Patienten mit einer parallelen Zytostatikatherapie nachgewiesen werden,  $p=0,014$  univariat und  $p=0,022$  multivariat. Hierbei kamen verschiedenste Therapieprotokolle zum Einsatz. Die größte Patientengruppe bildeten 65 Patienten mit einer simultanen Topotecantherapie. Im Vergleich aller Patienten findet sich univariat kein Vorteil für dieses Therapeutikum. In der matched-pair-Analyse nach Ausschluss der Patienten, die eine singuläre Hirnmetastase oder eine primär komplette neurochirurgische Operation hatten, findet sich dann ein signifikant besseres Überleben mit  $p=0,009$ .

In unserem untersuchten Kollektiv mit 355 Patienten gibt es sechs Langzeitüberleber, die zum Stichtag der Auswertung 31.12.2007 nachweislich noch lebten. Ein Patient ist nach 23 Monaten unbekannt verzogen und im Tumorregister nicht als verstorben registriert. Alle sieben Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis 40,0 Gy am Ganzhirn bestrahlt, hatten maximal zwei zerebrale Metastasen, die bei fünf von ihnen vollständig reseziert und zusätzlich lokal strahlentherapeutisch aufgesättigt wurden. Ihre Überlebenszeit liegt zwischen 23 und 117 Monaten.

Zusammenfassend ist die Prognose von Patienten, die an einer zerebralen Metastasierung eines soliden Karzinoms erkranken, nach wie vor schlecht. Die in der Krebsstatistik häufig vorkommenden Tumorentitäten wie Lungenkarzinom oder Mammakarzinom sind für ihre Neigung zur Hirnmetastasierung bekannt. In Abhängigkeit vom Primärtumor können Hirnmetastasen sehr früh (Kleinzelliges Bronchialkarzinom) oder eher spät (Mammakarzinom) in der Tumoranamnese auftreten. Entsprechend ist die zerebrale Bildgebung Bestandteil des primären Stagings oder bei entsprechender klinischer Symptomatik zwingend erforderlich. Dennoch gibt es Patienten, die bei Vorliegen günstiger Faktoren wie einem guten Allgemeinzustand, maximal drei Hirnmetastasen und einer kontrollierten extrazerebralen Erkrankung, durchaus von einer Kombination der Therapieoptionen komplette neurochirurgische Operation, Ganzschädelbestrahlung mit anschließender kleinvolumiger Dosisaufsättigung und gegebenenfalls kombinierter Chemotherapie profitieren.

## 6. Thesen

1. Vom 01.01.1997 bis 31.12.2003 wurden 355 Patienten, 143 Frauen und 212 Männer, in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock wegen zerebraler Metastasen eines soliden Tumors mit einer Ganzschädelbestrahlung behandelt.
2. 69,6% der Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahren alt. Das mittlere Alter betrug für das Gesamtkollektiv 59,3 Jahre bei einer Spanne von 26 bis 90 Jahre und Normalverteilung.
3. 224 Patienten litten primär an einem Lungenkarzinom (140 Nicht-kleinzellig, 84 Kleinzellig) und 48 Patientinnen an einem Mammakarzinom. Bei ersteren trat die Hirnmetastasierung zu 87,9% im ersten Jahr nach Tumordiagnose auf. Hirnmetastasen des Mammakarzinoms entwickelten sich im Mittel erst nach 50,5 Monaten. Im Median liegt das Intervall für alle Patienten bei 7 Monaten.
4. Viele der Patienten waren chemotherapeutisch (64,5%), strahlentherapeutisch (44,2%) oder operativ (49,0%) vorbehandelt. Chemo-naive und operierte Patienten überlebten signifikant besser. Eine vorausgegangene Strahlentherapie hatte keinen Einfluss.
5. 170 Patienten hatten multiple Hirnmetastasen, 94 singuläre. 32,4% (115) wiesen keine extrazerebrale Manifestation auf. Bei 14 weiteren Patienten waren die Metastasen kontrolliert oder nicht mehr nachweisbar. Diese 129 Patienten überlebten mit 10,3 Monaten hoch signifikant länger als die mit unkontrollierten Metastasen.
6. Die Ganzschädelbestrahlung erfolgte über seitlich opponierende, isozentrische und koplanare Gegenfelder mit geplant 20 x 2 Gy oder 10 x 3,0 Gy. 89,0% der Patienten erhielten die verordnete Dosis vollständig. 25,1% bekamen bei Vorliegen von maximal zwei Hirnmetastasen eine konventionelle oder stereotaktische Dosisaufsättigung.
7. Parallele Therapien waren mit 27,3% Bestrahlungen weiterer Tumormanifestationen, 40,6% Chemotherapien, 12,7% Bisphosphonattherapien und 10,7% Hormontherapien. Die symptomatische oder prophylaktische Steroidtherapie konnte im Median von 12 mg zum Therapiebeginn auf 6 mg zum Therapieende reduziert werden. 132 Patienten konnten die Therapie ambulant beenden.

8. Stichtag der Auswertung war der 31.12.2007. An diesem Tag waren noch sechs Patienten nachweislich am Leben, ein Patient war nach 23 Monaten Nachbeobachtung unbekannt verzogen und im Tumorregister nicht als verstorben gemeldet. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten ab Therapiebeginn betrug 6,865 Monate.
9. Patienten unter 60 Jahre und mit einem Karnofsky-Index über 60 % lebten signifikant länger. Für Geschlecht und Primärtumor konnte hingegen kein Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.
10. Die Überlebenskurve der inkomplett neurochirurgisch operierten Patienten verläuft fast identisch zur nicht operierten Gruppe. Bei 32 kompletten Resektionen konnten 24,8 Monate mittleres Überleben erreicht werden.
11. Bei Vorliegen einer singulären Metastase profitierten die Patienten hoch signifikant von einer Lokalthherapie in Form einer neurochirurgischen, kompletten Resektion oder einer strahlentherapeutischen Dosisaufsättigung, nicht jedoch von einer parallelen Chemotherapie.
12. Eine Einzeldosis von 2,0 Gy und eine lokale Dosisaufsättigung, unabhängig ob konventionell oder stereotaktisch, führen zu Überlebensvorteilen in der univariaten und multivariaten Analyse.
13. In der univariaten Betrachtung konnten wir an unserem untersuchten Patientenkollektiv die bekannten Prognosescores nach RPA, BS-BM, GPA und Rades bestätigen. Multivariat war lediglich die GPA-Klassifikation signifikant.
14. Für Patienten mit mindestens 2 Hirnmetastasen, die nicht neurochirurgisch komplett resektabel sind, ergab sich in einer matched-pair-Analyse ein Überlebensvorteil für die Kombination aus Ganzschädelbestrahlung und Topotecan.



## 7. Quellenangaben

Ahn SH, Yoo KY, The Korean Breast Cancer Society. Chronological changes of clinical characteristics in 31,115 new breast cancer patients among Koreans during 1996-2004. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(2):209-214

Aiken R, Leavengood JM, Kim JH, Deck MDF, Thaler HAT, Posner JB. Metronidazole in the treatment of metastatic brain tumors. Results of a controlled clinical trial. *J Neuro-Oncol* 1984; 2:105-111

Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN, Rivera E. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110(12): 2640-2647

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran Jr WR. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy versus stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483-2491

Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, Giaccone G, Schaefer B, Wanders J, Verweij J. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090-2096

Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, Gaafar R, Buchholz E, Smit EF, Lianes P, ten Velde G, Bosquee L, Legrand C, Neumaier C, King K. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; Jan; 9(1): 143-150

Baker SD, Heideman RL, Crom WR, Kuttesch JF, Gajjar A, Stewart CF. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion Topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 195-202

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed 1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2865-2872

Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Poetter R, Zielinski CC, Steger GG. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007; 85: 311-317

Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady IW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1-9

Chang AY, Garrow G, Boros L, Asbury R, Pandya K, Keng P. Clinical and laboratory studies of topotecan in breast cancer. *Proc ASCO* 1995; 14:118

Chang JE, Robins HI, Mehta MP. Therapeutic Advances in the Treatment of Brain Metastases. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2007; 5(1):54-64

Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly diagnoses cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1621-1624

Colleoni M, Graiff C, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Cancheri F, Mantenete P. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma, *Am J Clin Oncol (CCT)* 1997; 20: 303-307

De Angelis LM, Currie VE, Kim JH, Krol g, O'Hehir MA, Farag FM, Young CW, Posner JB. The combined use of radiation therapy and Ionidamine in the treatment of brain metastases. *J Neuro-Oncol* 1989a; 7:241-247

Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer. The importance of HER-2 Status. *Cancer* 2008; 112(11): 2359-2367

Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ, Mansfield CM. Randomized trial of radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain. A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1984; 2(4): 325 - 330

Falk W, Halama JM, Halama J. Radioonkologische Überlegungen zur Therapie von Hirnmetastasen anhand von 140 eigenen Fällen, *Strahlentherapie*, 1985; 161: 13-22

Fietkau R. Die Behandlung von Hirnmetastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird kontrovers diskutiert. Randomisierter Vergleich einer alleinigen Chemotherapie mit einer Radiochemotherapie. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177:314-316

Flentje M, Görich J, Wannenmacher M. Hirnmetastasen. *Radiologische Diagnostik und Therapie, Radiologe*, 1989; 29: 212-218

Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, Mc Kenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1997; 37(4): 745-751

Goldschmidt E, Bonterre J, Formoleu P, Oberling F, Cupissol D, Misset JL. A phase II study of topotecan on a daily x 5 schedule as second-line single agent therapy in patients with advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1997; 16:598

Graham MV, Jahanzeb M, Dresler CM, Cooper JD, Emami B, Mortimer JE. Results of a trial with topotecan dose escalation and concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced, inoperable nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5): 1215-1220

Grüschow K, Klautke G, Fietkau R. Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with topotecan for the treatment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38:367-374

Hedde JP, Neuhaus T, Schüller H, Metzler U, Schmidt-Wolf IG, Kleinschmidt R, Losem C, Lange O, Grohe C, Stier S, Ko YD. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(3):839-844

Hendrickson FR, Lee MS, Larson M, Gelber RD. The influence of surgery and radiation therapy on patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 623-627

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96

Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed). *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. 1949; 196.

Kocher M, Eich HT, Semrau R, Güner SA, Müller RP. Phase I/II trial of simultaneous whole-brain irradiation and dose-escalating topotecan for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(1): 20-25

Kocher M, Soffietti R, Abacioglu A, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 134-141

Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 45(2): 427-434

Korfel A, Thiel E. Chemotherapy of brain metastases. In: Wiegel T, Hinkelbein W, Brock M et al.. *Controversies in Neuro-Oncology*. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 1999; 33: 343-348

Korfel A, Oehm C, von Pawel J, Keppler U, Deppermann M, Kaubitzsch S, Thiel E. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1724-1729

Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with the radiation on the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(1): 53-58

Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M. Radiochemotherapy of malignant glioma in adults: Clinical Experiences. *Strahlenther Onkol*. 2003; 179: 219-232

Krebs in Deutschland 2003 – 2005. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008

Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 891-895

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM, Eijkenboom WMH, Hanssens PEJ, Schmitz PIM. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795-803

Lee SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, Kim SB, Kim WK. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:523-530

Lamond JP, Mehta MP, Boothman DA. The potential of topoisomerase I inhibitors in the treatment of CNS malignancies: report of a synergistic effect between topotecan and radiation. *J Neurooncol* 1996; 30:1-6

Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dörken B. Brain metastases in breast cancer: Prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999; 35(4): 580-585

Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008; 113(10): 2638-2645

Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M, Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 60(1): 218-224

Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(1): 36-46

Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CHJ, Rao A, Suh J, Roa W, Souhami L, Bezjak A, Leibenhaut M, Komaki R, Schultz C, Timmerman R, Curran W, Smith J, Phan SC, Miller RA, Renschler MF. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol*. 2003; 21(13): 2529-2536

Mehta MP, Carrie C, Mahe MA, Roa W, Nieder C, Ung Y, Eble M, Phan SC, Smith SC, Renschler MF. Motexafin gadolinium (MGd) combined with prompt whole brain radiation therapy (RT) prolongs time to neurologic progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases: results of a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66 (suppl). Abstract 41, 3

Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J, Rugo HS. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 2008; 88: 359-365

Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncam G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78(7): 1470-1476

Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, Tilgen W, Bui BN, Guillot B, Ulrich J, Bourdin S, Mousseau M, Cupissol D, Bonnetterre ME, de Gislain C, Bensadoun RJ, Clavel M. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma research* 2003; 13(1): 97 - 103

Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, Ro J. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R20

Neuhaus T, Ko Y, Müller RP, Grabenbauer GG, Hedde JP, Schueller H, Kocher M, Stier S, Fietkau R. A phase III trial of topotecan and whole brain radiotherapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *Brit J Cancer* 2009; 100: 291-297

Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: Should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2): 297-302

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorf AR et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 711-717

Oberhoff C, Kieback DG, Würstlein R, Deertz H, Schouli J, van Soest C, Hilfrich J, Mesroglu M, von Minckwitz G, Staab HJ, Schindler AE. Topotecan Chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie* 2001; 24: 256-260

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990; 322: 494-500

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17): 1485-1489

Perez-Soler R, Fossella FV, Glisson BS, Lee JS, Mrphy WK, Shin DM, Kemp BL, Lee JJ, Kane J, Robinson RA, Lippman SM, Kurie JM, Huber MH, Raber MN, Hong WK. Phase II study of topotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 503-513

Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: A review, *Ann Oncol*, 1999; 10: 753 -759

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, van Meerbeeck J, Clerico M, Gregor A, Curran D, Sahmoud T, Kirkpatrick A, Giaccone G. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy – a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3400-3408

Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists` Trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8(5): 308 - 315

Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 251-255

Reboul F, Vincent P, Brewer Y, Felix Faure C, Taulelle M. Chemoradiotherapy for brain metastases of lung origin. Results of a phase II-study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 373 (abstr 1106)

Rich TA, Kirichenko AV. Camptothecin radiation sensitization: mechanisms, schedules, and timing. *Oncology* 1998; 12(Suppl 6): 114-120

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, Bennouna J, Souquet PJ, Balmes P, Thiberville L, Mornex F, Grelle K. Phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy (WBRT) with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in brain metastases (BM) of non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 453a (abstr 1745)

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, Bennouna J, Souquet PJ, Balmes P, Thiberville L, Fournel P, Quoix E, Riou R, Rebattu P, Perol M, Paillot D, Mornex F. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001; 12: 59-67



Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, Nakamura RA, Novaes PE, Pellizzon CA, Fogaroli RC, Conte MA, Salvatoli JV. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006; 1: 20

Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, Regine WF, Weltman E, King VJ, Goetsch SJ, Breneman JC, Sperduto PW, Scott C, Mabanta S, Metha MP. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(2): 426-434

Sauer R, Pruy W. Zur Radiotherapie von Hirnmetastasen. Untersuchungen zur Technik, Fraktionierung und Dosierung anhand von 252 Fällen, Tumordiagn u Therapie, 1986; 7: 45-51

Schiller JH, Kim K, Hutson P, DeVore R, Glick J, Stewart J, Johnson D. Phase II study of topotecan in patients with extensive-stages small-cell carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2345-2352

Schütte W, Manegold C, von Pawel JV, Lan J, Schäfer B, Kaubitzsch S, Staab HJ. Topotecan – A new treatment option in the therapy of brain metastases of lung cancer. in Wiegell T, Hinkelbein W, Brock M, Hoell T (eds): *Controversies in neuro-oncolgy*. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 1999; 33: 354-363

Shaw E, Scott C, Suh J, Kadish S, Stea B, Hackman J, Pearlman A, Murray K, Gaspar L, Metha M, Curran W, Gerber M. RSR 13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Brain Metastases Database. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2364-2371

Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, Hwang UK, Yoon HS, Ahn SH. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006; 141: 155-160

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W; A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1.960 patients in RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys* 2008; 70(2): 510-514

Stewart DJ. Update on the role of topotecan in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 6): 43-52

Sturm V, Mueller RP. Die strahlenchirurgische Behandlung von Hirnmetastasen. In: Staab HJ, Krauseneck P. *Hirnmetastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung*. 5. Salzburger Symposium. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1998; 66 – 69

Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Mercier JP, Senzer N, Chang EL, Boyd AP, Cagnoni PJ, Shaw E. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1): 106-114

Sung C, Blaney SM, Cole DE, Balis FM, Dedrick RL. A pharmacokinetic model of Topotecan clearance from plasma and cerebrospinal fluid. *Cancer Res* 1994; 54: 5118-5122

Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky Performance Status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale and vice versa. *Eur J Cancer*. 1992; 28A: 1328-1330

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A, Carmichael J, Krebs JB, Ross G, Lane SR, Gralla R. Topotecan versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 658-667

von Pawel J. The role of Topotecan in treating small cell lung cancer: second-line treatment. *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl 4): 3-8

Weitz JJ, Marschke RF Jr, Sloan JA, Grill JP, Jett JR, Knost JA, Hatfield AK, Zenk DW, Bate WW, Schaefer PL. A randomized phase II trial of two schedules of topotecan for the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28(2): 157-162

Weller M. Hirnmetastasen solider extrazerebraler Tumoren. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Kohlhammer; 2003; 829-847

Weller M. Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen. *Im Focus Onkologie* 12/2005, 57-60

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, De Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, De Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2000; 46(5): 1155-1161

Wong ET, Berkenblit A. The role of topotecan in the treatment of brain metastases. *The Oncologist* 2004; 9: 68-79

## 8. Verzeichnisse

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACO	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
BCNU	Carmustin
BS-BM	basic score for brain metastases
CCNU	Lomustin
CEV	Carboplatin, Etoposid, Vincristin
CMV	Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin
CT	Computertomografie
CUP	carcinoma of unknown primary; Karzinom unbekannten Primums
DTIC	Dacarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMACO	Etoposid, Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Vincristin
FA	Folinsäure
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin
5-FU	5-Fluorouracil
GIT	Gastro-Intestinal-Trakt
GPA	graded prognostic assessment
Gy	Gray
gynäkolog.	gynäkologische
HER-2	humaner epidermaler Wachstumsrezeptor-2
Hrsg	Herstellung
IF- $\alpha$	Interferon alpha
IL-2	Interleukin 2
KPS	Karnofsky Performance Score
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mal.	malignes
mg	Milligramm
MMC	Mitomycin C
MV	Megaelektronenvolt
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie

NSCLC	non small cell lung cancer, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
n.s.	nicht signifikant
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
RPA	Rekursive Partitionierungs-Analyse
RS	Radiosurgery, Radiochirurgie
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SCLC	small cell lung cancer, Kleinzelliges Lungenkarzinom
SIR	Score-Index für Radiochirurgie
SPSS	Statistical Products and Service Solutions
Tab.	Tabelle
UFT	Tegafur/Uracil
urol.	urologische
WBRT	whole brain radiotherapy, Ganzschädelbestrahlung
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b>	Darstellung der Zahl behandelter Patienten pro Behandlungsjahr .....	7
<b>Abb. 2</b>	Darstellung der verschiedenen Altersgruppen .....	8
<b>Abb. 3</b>	Häufigkeiten der einzelnen Primärtumorguppen .....	10
<b>Abb. 4</b>	Überlebensrate des Gesamtkollektives nach Kaplan und Meier ab Therapiebeginn ..	23
<b>Abb. 5</b>	Altersverteilung zum Therapiebeginn .....	24
<b>Abb. 6</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Alter, $p=0,029$ .....	24
<b>Abb. 7</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht, $p=0,702$ .....	25
<b>Abb. 8</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index, $p$ min $<0,001$ , max $0,153$ .....	26
<b>Abb. 9</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index, bezogen auf 70%, $p<0,001$ .....	26
<b>Abb. 10</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom ambulanten oder stationären Therapieende, $p<0,001$ .....	27
<b>Abb. 11</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Primärtumor, $p$ min $0,400$ , max $0,754$ .....	27
<b>Abb. 12</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Kontrolle des Primärtumors, $p=0,137$ .....	28
<b>Abb. 13</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Grading .....	29
<b>Abb. 14</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der T-Kategorie, $p$ min $0,001$ , max $0,769$ .....	30
<b>Abb. 15</b>	Darstellung des Intervalls der Hirnmetastasierung für die einzelnen Primärtumor- gruppen, gerechnet ab Erstdiagnose des malignen Tumors .....	31
<b>Abb. 16</b>	Darstellung des Zeitpunktes der Hirnmetastasierung für die Primärtumorklassen in Jahren ab Erstdiagnose .....	32
<b>Abb. 17</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Chemo- therapie, $p=0,014$ .....	33
<b>Abb. 18</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Operation, $p=0,022$ .....	34
<b>Abb. 19</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer neurochirurgischen Vortherapie, $p$ min $<0,001$ , max $0,309$ .....	35
<b>Abb. 20</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der neurochirurgischen Vortherapie, $p<0,001$ .....	35

<b>Abb. 21</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Zahl der Hirnmetastasen, p min <0,001, max 0,060 .....	36
<b>Abb. 22</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Zahl der extrazerebralen Manifestationen, p min <0,001, max 0,105 .....	38
<b>Abb. 23</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der extrakraniellen Metastasierung, p<0,001.....	38
<b>Abb. 24</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der RPA-Klassifikation, p min <0,001, max 0,002 .....	39
<b>Abb. 25</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit vom Basis Score für Hirnmetastasen (BS-BM), p min < 0,001, max 0,419.....	40
<b>Abb. 26</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der GPA-Klasse, p min <0,001, max 0,010 .....	41
<b>Abb. 27</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Klassifikation nach Rades, p min <0,001, max 0,135 .....	42
<b>Abb. 28</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Einzeldosis, p<0,001.....	42
<b>Abb. 29</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Einzeldosis, p min <0,001, max 0,287 .....	43
<b>Abb. 30</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Applikation eines Boostes, p<0,001 .....	43
<b>Abb. 31</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Boostart.....	44
<b>Abb. 32</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Strahlentherapie, p<0,001 .....	44
<b>Abb. 33</b>	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer parallelen Strahlentherapie, p=0,660 ...	45
<b>Abb. 34</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer parallelen Chemotherapie, p=0,014 .....	46
<b>Abb. 35</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer Chemotherapie mit Topotecan, p=0,414.....	47
<b>Abb. 36</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von der Art der parallelen Chemotherapie , p min 0,018, max 0,467 .....	47
<b>Abb. 37</b>	Gesamtüberleben ab Therapie in Abhängigkeit von einer Chemotherapie mit Topotecan in der matched pair Analyse, p=0,009.....	69

### 8.3. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Definition der ECOG- und Karnofsky-Klassen [ <i>Verger et al 1992; Karnofsky und Burchenal 1949</i> ].....	9
<b>Tab. 2</b>	Definition der RPA-Klassen und mediane Überlebenszeiten .....	12
<b>Tab. 3</b>	Grundlagen des BS-BM-Scores .....	12
<b>Tab. 4</b>	Medianes Überleben der BS-BM-Klassen .....	13
<b>Tab. 5</b>	Grundlagen des GPA.....	13
<b>Tab. 6</b>	medianes Überleben der GPA-Klassen.....	14
<b>Tab. 7</b>	Grundlagen des Scores nach Rades et al.....	15
<b>Tab. 8</b>	6-Monatsüberlebensraten und medianes Überleben der Klassen nach Rades et al.....	15
<b>Tab. 9</b>	parallel applizierte Chemotherapeutika .....	18
<b>Tab. 10</b>	Patientencharakteristik.....	22
<b>Tab. 11</b>	Intervall zwischen Primärtumordiagnose und Hirnmetastasierung in Abhängigkeit vom Primärtumor.....	32
<b>Tab. 12</b>	Überleben der 94 Patienten mit einer singulären Hirnmetastase in Abhängigkeit von der Therapie .....	37
<b>Tab. 13</b>	univariate Analyse.....	50
<b>Tab. 14</b>	Signifikanz der Einzelparameter in der uni- und multivariaten Analyse .....	52
<b>Tab. 15</b>	Hazard-Ratio nach Coxregression .....	53
<b>Tab. 16</b>	Dosis- und Fraktionierungsschemata der verschiedenen RTOG-Studien zur Ganzschädelbestrahlung [ <i>Chang et al 2007</i> ] .....	56
<b>Tab. 17</b>	Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis, $p < 0,001$ .....	56
<b>Tab. 18</b>	Tabellarische Auflistung der zum Stichtag der Auswertung (31.12.2007) noch lebenden und des einen zensierten Patienten (V.M.) .....	62
<b>Tab. 19</b>	Liquorpenetration verschiedener Zytostatika [ <i>Chang et al 2007</i> ] .....	63
<b>Tab. 20</b>	Patientencharakteristik der matched pair Analyse .....	69
<b>Tab. 21</b>	Medianes Überleben der einzelnen Prognosescores im Vergleich zu eigenen Daten.....	71



## **9. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Kathleen Grüschow, geborene Koos, geboren am 20.04.1970 in Rostock, dass ich die vorliegende Arbeit „Strahlentherapie bei zerebraler Metastasierung solider Tumore - retrospektive Auswertung der Behandlung am Universitätsklinikum Rostock in den Jahren 1997 – 2003“ selbstständig verfasst und verwendete Quellen stets als solche kenntlich gemacht habe. Ich habe bislang weder mit dieser noch einer anderen Medizinaldissertation einen Promotionsversuch unternommen.

Rostock, den 25. März 2011

Kathleen Grüschow